M18012

22501811475

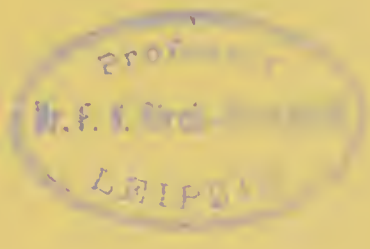
Digitized by the Internet Archive
in 2014

https://archive.org/details/b20413981

SULLE FEBBRI MALARICHE ESTIVO-AUTUNNALI

105

E. MARCHIAFAVA e A. BIGNAMI



Sulle febbri malariche estivo-autunnali

Estratto dal Bollettino della **R. Accademia Medica** di Roma
Anno XVIII — Fascicolo V

ROMA
TIPOGRAFIA INNOCENZO ARTERO
Piazza Montecitorio, 124

1892

Wellcome Library
for the History
and Understanding
of Medicine

M18012

WC 750
1892
M31s

INDICE

1.° Introduzione, p. 3.
2.° Classificazione delle febbri malariche, p. 5-7.

Le febbri invernali primaverili, e le febbri estivo-autunnali – Di quest'ultimo gruppo fanno parte le perniciose.

3.° I. La quartana e la terzana, p. 8 13.

Ciclo evolutivo, caratteri biologici e morfologici della *amoeba febris quartanae* — Ciclo evolutivo, caratteri biologici e morfologici della *amoeba febris tertianae* — Nella quartana, come nella terzana l'inizio di un accesso coincide colla maturazione di una generazione parassitaria — Differenze nel ciclo evolutivo e nei caratteri morfologici e biologici tra l'*amoeba febris quartanae* e l'*amoeba febris tertianae.*

4.° II. Le febbri estivo-autunnali. Cenni storici, p. 13-37.

Classificazione delle febbri *di Torti* e specialmente delle perniciose: perniciose comitate e subcontinue : distinzione di una *continuità benigna* dalla *continuità maligna* : genesi delle subcontinue per *subingresso dei parossismi:* esempio di subcontinua originata per prolungamento degli accessi febbrili — *Guéguen :* ricerche sull'andamento della temperatura nelle febbri intermittenti ed efimere — *Baccelli*: diagnosi differenziale tra subcontinua, proporzionata, subcntrante; genesi e concetto della subcontinua. Reperto parassitario nei varii tipi febbrili — *Colin :* caratteri clinici delle febbri *remittenti* o *continue semplici:* sintomi delle due forme di subcontinua « subcontinua estiva e subcontinua autunnale » Trasformazioni dei tipi febbrili — *Laveran*: caratteri clinici delle febbri *continue palustri :* reperto parassitario nelle febbri continue e nelle quotidiane di prima invasione — *Sternberg :* varie forme di febbre malarica *remittente* — *Kelsch e Kiener:* Classificazione di tutte le febbri malariche in due gruppi: *solitarie* e *comitate.* Varie forme cliniche di febbre solitaria — *Schellong*: osservazioni sulle febbri malariche della Nuova Guinea — Ricerche recenti sul parassita delle febbri estivo-autunnali (*Marchiafava e Celli, Golgi, Canalis, Antolisei* e *Angelini, Sakharoff* ecc.)

5.° Febbre quotidiana, p. 37-47.

Decorso clinico della quotidiana estiva: quotidiana mite e quotidiana perniciosa — Maniere, per cui la curva della quotidiana diviene irregolare — Maniere, per cui la quotidiana dà origine alle subcontinue — Regolarità del tipo quotidiano nelle recidive — *Amoeba febris quotidianae*: caratteri biologici e morfologici. Alterazioni dei globuli rossi invasi. Sporulazione normale e sporulazione precoce — Ciclo pirogeno dell'ameba in relazione collo svolgersi e il succedersi degli attacchi febbrili. Reperto del sangue nelle quotidiane irregolari — Esempi di quotidiana irregolare.

6.° La terzana estivo-autunnale, p. 47-77.

Curva tipica di questa febbre — Differenze tra la curva dell'accesso nella terzana mite e la curva della terzana maligna — Varietà nella curva termica dell'attacco nella terzana estiva — Attacchi prolungati — Maniere per cui la terzana estiva diviene irregolare: 1° per modificazioni nella curva dell'attacco; 2° per modificazioni nella successione degli attacchi — *Amoeba febris tertianae aestivo-autumnalis*: Caratteri morfologici e biologici — Ciclo di vita dell'ameba nei varii momenti del decorso clinico del lafebbre — Varietà del reperto parassitario durante l'accesso, e interpretazione dell'attacco prolungato — Reperto del sangue nelle terzane mitissime — Rapporto delle forme semilunari col decorso clinico della malattia, e importanza patogena di questa fase di vita dell'ameba — Ricadute e recidive — Esempi di terzana estiva.

7.° Diagnosi differenziale delle varietà parassitarie e infezioni miste, p. 77-85.

Differenze tra l'ameba della quotidiana e l'ameba della terzana estivo-autunnale Differenze tra l' ameba della terzana primaverile e quella della terzaua estiva — Distribuzione delle forme parassitarie nel sangue, nei varii tipi febbrili — Esempi d'infezione malarica mista (estiva e terzanaria — estiva e quartanaria).

8.° Febbri perniciose, p. 85-137.

Forme di perniciosa più frequenti nella campagna di Roma — Classificazione delle perniciose comitate secondo il tipo febbrile — Accesso pernicioso (comitato) breve e protratto — Perniciose subcontinue e loro genesi dalla terzana estiva e dalla quotidiana — Reperto parassitario nelle perniciose: perniciose determinate da una sola o da più generazioni di amebe — Nelle perniciose l'esame del sangue non è mai negativo — Non vi sono differenze costanti nel reperto parassitario tra le comitate e le subcontinue — Cause della perniciosità desunte dall'esame del reperto parassitario — Abbon-

danza delle forme parassitarie nelle perniciose — Attività di moltiplicazione e tossicità delle amebe estivo-autunnali — Varia resistenza dei parassiti all'azione dei sali di chinina – Elementi per il prognostico delle febbri gravi, desunti dall'esame del sangue — Distribuzione delle forme parassitarie nel sistema vasale dei varii visceri nei casi mortali — Patogenesi di alcuni sintomi perniciosi, e, in specie, del coma: lesioni anatomo-patologiche del cervello, nella perniciosa comatosa, dell'intestino nella perniciosa colerica ecc. — Le alterazioni del sangue nella emoglobinuria malarica — Esempi delle principali forme di febbre perniciosa.

9.° Azione dei sali di chinina sui parassiti malarici, p. 138-157.

Ricerche dei vari autori intorno all'azione della chinina sulle amebe della quartana e della terzana e sulle amebe delle febbri estivo-autunnali — Modificazioni della curva termica prodotte nella terzana estiva per azione della chinina — Azione dei sali di chinina sui parassiti delle febbri estive nei varii momenti del loro ciclo di vita — Come si può interpretare l'azione dei sali di chinina sui parassiti malarici — Intorno alla migliore maniera di amministrazione del rimedio nelle febbri estivo-autunnali.

10.° Il fagocitismo nelle febbri estivo-autunnali, p. 157-166.

La fagocitosi nel sangue circolante, nella milza e nel midollo osseo — Svolgimento ciclico dei fenomeni di fagocitosi nelle febbri estivo-autunnali — Svolgimento ciclico degli stessi fenomeni nella quartana e nella terzana — Differenze, che si osservano in questi due gruppi di febbri, dal punto di vista della fagocitosi — Importanza della fagocitosi per la guarigione spontanea e per la guarigione prodotta dalla chinina.

11° Spiegazione delle figure, p. 167-169.

SULLE FEBBRI MALARICHE ESTIVO-AUTUNNALI

Studî di E. MARCHIAFAVA e A. BIGNAMI

Il lavoro, che noi pubblichiamo, si propone, sovra tutto, due compiti. Il primo è quello di esporre diffusamente i risultati delle ricerche eseguite da noi sulle febbri predominanti nell'estate e nell'autunno in Roma (1), e in parte riferite recentemente in una nota preliminare (2): l'esposizione esatta dei fatti, corredata di prove, è il solo mezzo che renda possibile una critica proficua delle conclusioni da noi avanzate. Lo studio delle forme cliniche, nello stesso modo come la nomenclatura di queste febbri, è stato fino ad ora oggetto di molte discussioni: la classificazione, varia secondo gli autori: la delimitazione di questo gruppo di febbri, incerta: gli errori diagnostici, che han portato ad arricchire oltre misura il numero, già grandissimo, delle forme cliniche, che

(1) MARCHIAFAVA e CELLI. — *Riforma Medica* 13, settembre 1889 e *Atti dell'Accad. Med. di Roma* 1890-91.

(2) MARCHIAFAVA e BIGNAMI. — *La quotidiana e la terzana estivo autunnale.* Rif. Med. settembre 1891.

nell'uomo la malaria produce, errori spesso difficilmente evitabili, - non infrequenti. La conoscenza di un mezzo sicuro di diagnosi, l'esame del sangue, rendeva dunque opportune nuove e pazienti ricerche sui varii tipi febbrili di questo gruppo : a ciò si aggiunga la necessità dello studio del ciclo biologico del parassita, in relazione alle vicende della febbre. Non dobbiamo però dissimularci che un tale studio non poteva - per la necessità delle cose - non riuscire incompleto ; è noto, infatti , che, sebbene la morfologia dei parassiti malarici, per quanto sino ad ora si sa, sia la stessa dovunque siano stati studiati — nei climi tropicali e temperati, — pure le forme cliniche della malaria, a giudicare dalle descrizioni di varii scrittori, possono decorrere con parvenze molto diverse. Per conseguenza le descrizioni, gli apprezzamenti e le conclusioni nostre si debbono riferire soltanto ed esclusivamente a ciò che è stato osservato negli ultimi anni da noi e da altri, nell'endemia estivo-autunnale della campagna romana. Non poche forme cliniche, descritte come malariche, dacchè si conosce il parassita della malaria, nè da noi, nè da altri, sono state osservate ; e su queste, naturalmente, la questione resta aperta.

In secondo luogo, noi ci proponiamo uno scopo pratico, ed è quello di mettere alla portata di tutti i medici quei fatti più importanti messi in luce dalle moderne ricerche, che son guida sicura nella diagnosi, e possono anche dar criterî utili a stabilire il prognostico e dirigere la cura.I risultati, infatti, che si ottengono dallo studio del parassita malarico, non hanno soltanto interesse scientifico ; ma che l'esame del sangue possa essere in alcuni casi necessario per la diagnosi, è, oramai, opinione divisa da tutti. Per la stessa ragione, abbiamo creduto utile occuparci anche dell'azione della chinina sui parassiti malarici, e di altre questioni, che possono avere interesse pratico. Per ciò, ancora, abbiamo riassunto, nel modo più breve, le cognizioni che ora possediamo sulla terzana e la quartana, sopratutto per stabilire la differenza fra la terzana estiva descritta da noi, e la terzana mite, dominante a Roma nella primavera ; e abbiamo corredato il nostro lavoro di tavole illustrative, che permettono di vedere a colpo d'occhio la differenza tra la varietà parassitaria di ciascun tipo o di ciascun gruppo febbrile.

Classificazione delle febbri malariche.

Le conoscenze acquistate recentemente intorno alla biologia dei parassiti della malaria armonizzano perfettamente con ciò che è noto per le ricerche cliniche ed epidemiologiche. In base ai fatti noti per l'epidemiologia, la clinica e la parassitologia si possono distinguere le febbri malariche in due grandi gruppi.

Il primo gruppo comprende la quartana e la terzana. Questi due tipi febbrili si sogliono trovare insieme nelle regioni di malaria mite, durante tutte le stagioni malariche; e dominano soli dallo scorcio dell'inverno alla fine della primavera nei paesi di malaria grave, nei quali si posson trovare anche nell' estate e nell' autunno insieme con le febbri così dette estivo-autunnali, ma in numero molto minore di queste, e specialmente in individui provenienti dai luoghi relativamente meno insalubri della regione. Clinicamente rassomigliano per la grande regolarità, che presentano nella maggior parte dei casi, nel loro svolgimento, regolarità molto maggiore però nella quartana che non nella terzana: infine hanno questo di comune, che, salvo la tendenza a recidivare spesso con grande ostinazione, come avviene per la maggior parte delle febbri malariche, nel massimo numero dei casi non tendono ad aggravarsi, e non di rado guariscono spontaneamente.

Possono dar luogo a febbri complicate, ad esempio terzane doppie, quartane doppie e triple, febbri subentranti, e — molto di rado — a vere subcontinue; ma non dànno mai febbri perniciose. Questa affermazione si poggia sull'esperienza raccolta per quasi dieci anni dal *Marchiafava*: dacchè si conoscono i parassiti della malaria si può dire che quasi tutti i casi di perniciosa occorsi nell'ospedale di S. Spirito sono stati studiati dal punto di vista della biologia del parassita, e mai in nessuno si sono trovate le forme parassitarie appartenenti a questo gruppo di febbri (1).

---

(1) Questo si accorda anche con ciò che è stato visto da Bignami nelle 20 sezioni di Perniciosa di cui si è valso pel lavoro *Sull'Anatomia Patologica delle Perniciose*, (Atti dell' Accad. Med. di Roma 1890), e con quanto è stato osservato nei paesi di malaria mite; così Golgi che da molti anni si occupa dello studio della infezione malarica, confessa di non aver veduto un caso di Perniciosa.

Questi due tipi febbrili, in fine, sono prodotti da due varietà parassitarie (ameba della febbre terzana, ameba della febbre quartana) differenti tra loro per caratteri morfologici e biologici: ma molto meno differenti tra loro di quel che differiscano dai parassiti del gruppo seguente.

Il secondo gruppo di febbri, che è oggetto del presente lavoro, comprende quelle febbri che costituiscono l'endemia estivo-autunnale nei paesi di malaria grave, febbri che tutti i medici esercenti in queste regioni nettamente distinguono dalle febbri regolari (terzana e quartana), contrapponendole a queste. Si osservano solo eccezionalmente nelle regioni di malaria mite. Queste febbri presentano un insieme di caratteri clinici, per cui costituiscono un gruppo naturale, il quale non può essere scisso. Appartengono a questo gruppo due tipi clinici fondamentali: un tipo quotidiano (quotidiana vera) che è da contrapporre alla quotidiana data dal raddoppiamento della terzana del 1° gruppo e alle scarse quotidiane d'origine quartanaria (quartane triple); ed un tipo terzanario, la terzana estivo-autunnale o maligna (la diciamo maligna per ricordare la tendenza anche delle forme relativamente miti ad aggravarsi progressivamente e non di rado fino ai sintomi perniciosi).

Però l'andamento regolare delle febbri di questo gruppo spesso si complica e si oscura così, che riesce difficile o quasi impossibile riconoscerne il tipo fondamentale. Sia che gli attacchi si prolunghino o che si ravvicinino, o che gli attacchi succedentisi varino per la durata, per l'ora dell'invasione, per la gravità dei sintomi, ecc., si comprende, come, da tutto questo, risulti tale complessità di fatti, da rendere arduo lo studio di questo gruppo di febbri.

Ai due tipi - quotidiana e terzana estivo-autunnale - appartengono la massima parte delle subcontinue, e tutti i casi di perniciosa che fino ad ora sono stati studiati.

In secondo luogo queste febbri debbono essere riunite in un solo gruppo, perchè presentano un reperto parassitario caratteristico. In corrispondenza dei due tipi clinici fondamentali noi distinguiamo l'ameba della quotidiana e l'ameba della terzana estiva o maligna. Queste due varietà parassitarie (discuteremo in seguito se veramente si convenga ad esse questo nome) differiscono tra di loro sopra tutto per alcuni caratteri biologici legati alla varia rapidità dello sviluppo, ma si avvicinano e si rassomigliano per numerosi caratteri; mentre, per caratteri morfologici e biologici, sono nettamente separate dalle varietà parassitarie, appartenenti

alle febbri terzana mite e quartana. Dai fatti, che su questo argomento esporremo, risulta che, come dal punto di vista clinico, così anche da quello parassitario il gruppo delle febbri estivo-autunnali è nettamente delimitato.

Per tutto ciò a noi pare rispondente all'insieme dei fatti noti all'epidemiologia, alla clinica ed alla parassitologia il dividere e classificare le febbri malariche nel modo che segue:

1. Febbri malariche miti, dominanti nell'inverno e nella primavera. Questo gruppo comprende:

a) la quartana, la quartana doppia e alcune quotidiane di origine quartanaria (quartane triple), febbri legate al ciclo di vita di un parassita, che si sviluppa in tre giorni (Golgi).

b) la terzana, la terzana doppia, alcune quotidiane di origine terzanaria, rarissime subcontinue, febbri dovute allo sviluppo di un parassita, che si matura in due giorni (Golgi);

2. Febbri malariche gravi, estivo-autunnali, comprendenti:

a) la quotidiana, dovuta al ciclo di una ameba, che si sviluppa intorno alle 24 ore;

b) la terzana maligna, dovuta al ciclo di un'ameba, che si sviluppa intorno alle 48 ore. (La diciamo maligna per ricordare la tendenza anche delle forme relativamente miti ad aggravarsi progressivamente e non di rado fino ai sintomi perniciosi). A questo gruppo di febbri appartengono le intermittenti perniciose e la massima parte delle subcontinue (1).

---

(1) A proposito di questa divisione delle febbri in invernali-primaverili ed estivo-autunnali, non possiamo non ricordare la classificazione di Sydenham (T. Sydenham - Opera omnia medica - Patavii MDCC). Sydenam distingue le febbri intermittenti in *invernali* ed *autunnali*, « *quamvis enim in tempestatibus intermediis nonnullæ oboriantur, quoniam tamen illæ et minus frequentes sunt et ad prædictas reduci possunt (illas nempe, quibus magis appropinquant), idcirco omnes sub duobus hisce generibus, Vernalibus nempe atque Autumnalibus complectar. Tempora, ad quæ*

I.

La quartana e la terzana. (1)

I fatti fondamentali noti sull'ameba della quartana e l'ameba della terzana, che noi riferiamo in breve, soltanto perchè in seguito la nostra esposizione riesca più chiara, occorrendoci spesso — per stabilire le differenze e le rassomiglianze con altri parassiti malarici — di ricordare queste due varietà parassitarie, sono dovuti, per la massima parte, ai lavori di *Golgi*. (2)

---

particulariter referuntur, menses Februarii, atque Augusti, licet quandoque maturius invadant, tardius etiam nonnunquam » (pag. 87).

Questa distinzione delle febbri è così necessaria, che, senza tener conto di essa, non è possibile stabilire rettamente il prognostico, nè dirigere la cura. Quanto al tipo, le febbri invernali sono quasi tutte quotidiane o terzane, le autunnali terzane e quartane. Le invernali non sono pericolose; per il frequente ripetersi dei parossismi e per la lunga durata possono ridurre il paziente a mal partito, ma la guarigione è l'esito costante: curate indebitamente, ad es., con salassi e purgativi, possono a lungo protrarsi, ma non uccidono, tanto che le terzane invernali si possono anche lasciare a sè stesse, senza pericolo.

Le febbri autunnali si comportano in modo del tutto diverso: quanto al tipo, si nota, che nei primi giorni dell'invasione difficilmente è riconoscibile: quanto alla cura, che resistono molto alla medicazione: quanto alla gravità, che la terzana autunnale epidemica non è priva di pericolo: quanto ai fenomenti postumi, mentre pochi sintomi seguono alle febbri intermittenti invernali, in maggior numero e più gravi succedono alle autunnali, come l'idrope, la *induratio ventris*, ecc. Questa divisione delle febbri è, per Sydenham, fondamentale ed essenziale: vi sono delle terzane così in inverno e in primavera, come in autunno, tuttavia « *non dubito* (scrive Sydenham) *quin febres istae tota sua natura, sive essentialiter distinguantur* ».

(1) Per la chiarezza, dobbiamo notare, che quando scriviamo « terzana » senz'altro, intendiamo sempre parlare della comune terzana o della terzana mite come si voglia dire, nella quale il ciclo parassitario è stato descritto da Golgi: terzana che noi differenziamo dalla terzana estiva o estivo-autunnale o maligna.

(2) C. Golgi. *Sull'infezione malarica.* — Arch. delle scienze mediche V.X 1886.

C. Golgi. — *Sullo sviluppo dei parassiti malarici della febbre terzana.* Arch. per le scienze mediche. V.XIII - 1889.

***

La quartana è data da un'ameba *(amoeba febris quartanae - Golgi)* la quale compie il suo ciclo di vita in tre giorni. Se si esamina il sangue di un quartanario nel mattino del primo giorno di apiressia, si trovano dentro i globuli rossi amebe grandi da un sesto a un quinto del globulo stesso, con granuli di pigmento alla periferia, di aspetto ialino, dotate di torpidi movimenti, come dimostrano le lente deformazioni del loro contorno. I globuli rossi, che le contengono, sono di grandezza e di aspetto normale. Durante tutto il periodo di apiressia le amebe vanno lentamente aumentando di volume, conservando lo stesso aspetto: la pigmentazione si fa più abbondante: e lo sviluppo prosegue così sino alle forme, nelle quali non resta del globulo rosso che un sottilissimo alone. Sei, otto, dieci ore circa prima del nuovo accesso cominciano nell'ameba quelle modificazioni, che conducono alla segmentazione (sporulazione).

In questo momento dello sviluppo il parassita è così cresciuto, che riempie del tutto o quasi il globulo rosso, la parte periferica del quale forma intorno all'ameba come una membrana; alcuni di questi corpi sono apparentemente liberi, ed hanno il pigmento disposto non più alla periferia, ma irregolarmente. Quindi, mentre si inizia il processo di scissione, il pigmento si suol disporre in strie radiali, tendendo a raccogliersi nel centro: e mentre avviene questa concentrazione del pigmento fino a che si formi un accumulo centrale di granuli neri o un blocco unico, la sostanza del parassita mostra sempre più evidenti le strie di divisione. Il risultato di questo lavorìo è la formazione di 9 a 12 corpicciuoli ovoidi o rotondi, che si dispongono, come i petali di una margherita, intorno al blocco di pigmento centrale.

Questa segmentazione (sporulazione) si compie poco prima o in coincidenza dell' inizio dell'accesso febbrile. A febbre sviluppata le forme di segmentazione scompaiono, e compaiono dentro i globuli rossi le giovani amebe senza pigmento dotate di movimento ameboide, le quali lentamente si sviluppano pigmentandosi, e ripetono il ciclo di vita descritto.

Il processo di segmentazione può accadere in modo meno regolare: il pigmento può raccogliersi non in un solo blocco centrale, ma in più piccoli accumuli, può rimanere disseminato tra le spore ecc. La sporulazione può inoltre avvenire anche prima che l'ameba abbia raggiunto il volume del globulo rosso, con 6 - 8 spore al più (*Antolisei*) (1). Ma questi reperti sono l'eccezione. Si possono trovare

(1) E. Antolisei — *Sull'ematozoo della quartana.* Rif. Med. 1890.

forme di scissione anche 7 - 8 ore prima dell'accesso: e le forme giovani del parassita possono comparire anche due ore prima che la febbre sia cominciata, mentre durante la febbre vanno aumentando. Questi fatti però non infirmano la legge: che l' *inizio di ciascun accesso coincide colla maturazione di una generazione di parassiti.*

Il ciclo di vita dell'ameba quartanaria si compie tutto nel sangue circolante, in modo che tutte le sue fasi sono molto facilmente accessibili all'osservazione. Studiando il sangue estratto dalla milza, *Bastianelli* e *Bignami* (1) non trovarono differenze notevoli nella distribuzione delle forme parassitarie, paragonando il reperto a quello che si vedeva contemporaneamente nel sangue del dito (mentre le differenze sono notevolissime, come vedremo, nelle forme estive): trovarono invece nella milza molto maggior numero di leucociti pigmentati o racchiudenti parassiti e sporulazioni.

L'inclusione nei globuli bianchi di un certo numero di scissioni avviene in corrispondenza di ogni accesso febbrile (Golgi). Questo fatto, ed il fatto constatato da *Bastianelli* e *Bignami*, che non tutte le forme adulte giungono a sporulazione, ma una parte, divenute libere nel plasma, muoiono (sebbene ciò avvenga sovra estensione molto minore di quel che si vede nella terzana), spiegano come avvenga che i globuli rossi, invasi dalle giovani amebe durante l'attacco febbrile, *non sono mai tanti, quanti si aspetterebbe di vederne, dato il numero delle forme adulte e delle forme di scissione preesistenti* (2).

***

La terzana è prodotta da un parassita *(amoeba febris tertianae - Golgi)*, che compie il suo ciclo di vita in due giorni. (3) Lo sviluppo di questa ameba si compie nel modo seguente: alcune ore dopo l' accesso febbrile si vedono nei globuli rossi i plasmodi di *Marchiafava* e *Celli*, di piccole dimensioni (diametro di 1|4 - 1|5 di globulo rosso), dotati di movimento ameboide (più vivace che non nelle forme simili della quartana): i pseudopodi sono sottili e molto prolungati fino a spingersi quasi fino alla periferia del

---

(1) Bastianelli e Bignami. — *Sulla infezione malarica primaverile.* — Rif. Med. 1890.

(2) Vedi tavola 1ª Fig. 1-14.

(3) V. tav. 1ª, Fig. 14-33.

globulo rosso; qualche volta sono così sottili, che può sfuggire la connessione loro col corpo del parassita, se non che seguendoli, si vedono ritrarsi, mentre altri pseudopodi vanno solcando la sostanza del globulo rosso in altre direzioni.

Le forme di sviluppo alquanto più inoltrato presentano granuli fini di pigmento nero, che tendono ad accumularsi verso le estremità, di solito lievemente ingrossate dei pseudopodi.

I globuli rossi già in questo stadio hanno meno spiccata la tendenza a raggrinzarsi dei gl. r. normali, e sembrano alquanto più grandi degli altri globuli.

Nel giorno di apiressia i corpi ameboidi si sono notevolmente ingranditi fino a occupare 1|2 a 2|3 del corpo globulare, contengono abbondante pigmento, i movimenti ameboidi sono molto meno vivaci. I gl. rossi, che li contengono, sono molto pallidi e notevolmente più grandi degli altri.

A questa fase di vita succedono quegli intimi mutamenti che precedono la segmentazione, e la segmentazione stessa. La segmentazione si compie, secondo *Golgi*, in varii modi: il pigmento si riduce al centro dell'ameba in un ammasso, mentre il corpo del parassita si segmenta in modo da formare un ammasso di corpicciuoli ovoidi o rotondi (2ª forma di segmentazione di Golgi).

La 3ª maniera di segmentazione, a cui *Golgi* accenna in forma dubitativa, è, secondo fanno credere gli studi ulteriori, un processo di disgregazione e di morte.

La 1ª maniera di segmentazione, secondo *Golgi*, non è stata vista da altri osservatori (*Antolisei*): consiste, secondo *Golgi*, in questo: dopo che il pigmento si è raccolto al centro, la parte periferica del corpo del parassita si differenzia costituendo come un anello: la sostanza di questo anello si segmenta in 15 - 20 corpicciuoli da prima ovali poi globosi, che si dispongono a corona intorno al disco centrale pigmentato.

Non tutti i corpi adulti pigmentati della terzana giungono a sporulare. Molti si convertono in flagellati, sulla frequenza dei quali, come facenti parte del ciclo di vita dell'ameba terzanaria, sopra tutto *Antolisei* (1) ha richiamata l'attenzione. Altri si vacuolizzano e si disgregano in sferule ialine: fatto descritto da *Celli* e *Antolisei* e considerato come un processo di degenerazione e di morte.

La sporulazione non avviene sempre nella maniera descritta: nelle terzane anticipanti e nelle quotidiane irregolari di origine ter-

(1) ANTOLISEI. *Sull'ematozoo della terzana.* 1890. Rif. Medica.

zanaria, *Bastianelli* e *Bignami* (1) hanno descritto sporulazioni piccole formate di 5 a 10 spore raccolte intorno a pochi granuli o ad un solo granulo di pigmento, invadenti appena la metà o poco più del globulo rosso.

Anche la degenerazione del globulo rosso invaso non avviene sempre nel modo descritto: qualche volta si nota uno scoloramento completo del globulo rosso, mentre il parassita ne ha invaso solo piccola parte: molto più di rado la sostanza colorante del gl. rosso prende un colore oro vecchio, mentre il gl. stesso si raggrinza, in modo analogo a quel che si osserva nelle febbri estive (2).

A differenza di quel che si è notato nella quartana, le forme adulte del parassita *tendono nella terzana ad accumularsi negli organi interni*: così nella milza si trovano in maggior numero le forme di scissione, e si vedono accumulati in gran numero dentro i macrofagi le sfere pigmentate e ialine risultanti dalla disgregazione necrotica dei corpi adulti.

***

Nella terzana come nella quartana *l'inizio dell'accesso coincide colla maturazione di una generazione parassitaria.* La terzana doppia è data da due generazioni parassitarie, nello stesso modo come la quartana doppia e tripla (quotidiana di origine quartanaria) sono dovute alla presenza ed allo sviluppo nel sangue di due e rispettivamente di tre generazioni (*Golgi*). Solo eccezionalmente si osservano febbri subcontinue date dai parassiti della quartana e della terzana. In due casi di subcontinua da parassiti quartanarii, Antolisei ha trovato parassiti in tutti gli stadi di sviluppo in uno stesso preparato, e forme di sporulazione più piccole del normale. (Sporulazioni precoci).

***

I parassiti della quartana si distinguono da quelli della terzana per differenze morfologiche e biologiche (*Golgi*). Notiamo infatti:

a) Differenze del ciclo evolutivo. Il parassita della terzana compie il suo ciclo di vita in due giorni, quello della quartana in tre.

b) Differenze nel carattere dei movimenti

---

(1) l. c.
(3) l. c.

ameboidi. I corpi ameboidi endoglobulari della terzana hanno movimenti molto più vivaci che quelli della quartana.

c) Differenze nel modo di agire del parassita rispetto alla sostanza del globulo rosso. Il parassita della terzana decolora il globulo rosso in modo molto più energico e rapido di quello della quartana. Di più: mentre i globuli invasi dal parassita della quartana tendono a raggrinzarsi, quelli invasi del parassita terzanario - all'opposto - si presentano espansi, e tendono a divenire più grossi dei globuli rossi normali.

d) Differenze nei caratteri morfologici.

Le amebe quartanarie hanno contorni più delimitati e più netti di quelle terzanarie. Le granulazioni pigmentarie nell'ameba terzanaria sono di estrema finezza: sono, invece, più grossolane nell'ameba quartanaria.

Le forme di sporulazione presentano differenze, consistenti: nel numero di corpicciuoli risultanti dalla scissione, che sono 15-20 nella terzana, 6 a 12 nella quartana; nel volume dei singoli corpicciuoli, che è maggiore nella quartana. Di più: nell' interno di ciascun corpicciuolo, risultante dalla segmentazione dell' ameba quartanaria, si vede un globetto centrale splendente (probabilmente il nucleo) mentre un corpicciuolo simile non si vede nelle spore terzanarie (*Golgi*).

Le somiglianze tra le due varietà sono così notevoli, che non hanno bisogno di essere rilevate, e sono molto maggiori delle differenze per cui si distinguono dai parassiti delle febbri estivo-autunnali, che in seguito esporremo.

II.

Le febbri estivo-autunnali

CENNI STORICI

Non è nostro compito il fare la storia completa delle febbri malariche gravi, di quelle febbri cioè che sono state da *Marchiafava* e *Celli* raccolte nel gruppo delle febbri estivo-autunnali; questo compito ci porterebbe troppo lontano e ci devierebbe dallo scopo che ci siamo proposti. Però non possiamo astenerci dal riferire le opinioni che, intorno a queste febbri, hanno esposto alcuni tra i principali scrittori di cose malariche, occupandoci, sopratutto,

delle febbri così dette, dai varii autori, subcontinue, continue o remittenti.

Di queste febbri, autori anche recenti, ad esempio Sternberg, dicono, con *Dutroulau*: « È il chaos. »

Le descrizioni contradditorie, i dati poco precisi che si posseggono su questo argomento, dipendono in gran parte da ciò, che la maggior parte degli scrittori, i quali si sono occupati di queste febbri, non possedendo un mezzo sicuro per la diagnosi, come ora noi abbiamo nell'esame del sangue, hanno spesso confuso febbri di varia natura con febbri malariche, errore tutt'altro che difficile, quando non si abbia per guida quel carattere saliente delle febbri malariche, che è l'intermittenza e la periodicità. Ora, questi caratteri, vengono appunto molto spesso a mancare o ad oscurarsi nelle febbri, di cui ci occupiamo.

Un' altra causa di oscurità nell'argomento, sta nel vario linguaggio e nei diversi significati attribuiti non di rado da varii osservatori alla stessa parola.

Sebbene noi dobbiamo sopratutto occuparci della biologia dell' ematozoo produttore di queste febbri in relazione coll' andamento febbrile, pure non potremmo, senza riuscire oscuri, non occuparci affatto dell'andamento clinico di esse, nè lo potremmo sopratutto, considerando quanta luce porti su questo la conoscenza della biologia del parassita, come questa spieghi in modo soddisfacente il perchè scompaia, in tutto o in parte, in questi tipi febbrili, l'intermittenza, e per quali maniere si generino i tipi complessi della febbre malarica; come in fine dilucidi la genesi di molti sintomi perniciosi.

***

La parte migliore delle nostre conoscenze cliniche su queste febbri, mette capo al classico libro di *Torti* sulla terapia delle febbri periodiche perniciose, la cui classificazione delle febbri, dalla maggior parte degli autori successivi, è stata mantenuta.

Torti (1) divide le febbri in *semplici* e *putride*, e queste in *continue* ed *intermittenti*. Le intermittenti divide in *discrete* e *subentranti*, dicendole intermittenti *discrete* o *legitime* quando gli accessi sono ben distinti, *subentranti* o *note* quando ad un accesso non ancora finito subentra un altro; e queste furono da Torti distinte in *comunicanti*, quando l'accesso nuovo subentra, essendo

(1) Torti. — *Therapeutice specialis ad febres periodicas perniciosas* — Venetiis 1743. — Lib. V., cap. I.

l'antecedente prossimo alla soluzione, e *veramente subentranti* quando la fine dell'accesso è lontana. Secondo il tipo le febbri discrete dividonsi in *quartana*, *terzana*, *quotidiana*.

La perniciosità spetta maggiormente alla febbre terzana, la quale suddistinguesi in *benigna* e *maligna*. La perniciosa distinguesi in *solitaria* e *comitata* (p. 264) *videlicet in eam quae ex prava natura sua ad acutam, malignam et pernicialem vergit et in eam quae talis repente fit ob adjunctum ferale aliquod et peculiare symptoma, morbo ipso, quem mentitur et febre, quam comitatur, deterius*. Le *comitate* distinguonsi in *colliquative* (colerica, subentrante, cardiaca, diaforetica) e *coagulative* (sincopale, algida, letargica).

Nel Libro III, cap. I, pag. 123, così *Torti* definisce le due forme delle febbri perniciose. « *Porro generaliter febris haec periodica pernicialis vel talis est, ut perseveranter intermittat, efferamque naturam suam tantum prodat immani quopiam et peculiari symptomate febrilem paroxismum comitante, cujus ferociam exitialem minime tollit intermedia quies, quae coeteroqui securitatem ex Hippocrate pollicetur: vel talis est, ut, intermissione paulatim deperdita, ad continuam et acutam, saepius quidem lente, nonnunquam et festinanter tendat, cum extensione quorundam gravium, variorumque symptomatum ad tempus ipsum turbolentae quietis.* » (1)

Le perniciose, nelle quali il febbricitare è continuo ed è accompagnato da sintomi gravi e di varia natura, costituiscono l'ottava specie delle febbri perniciose di *Torti*, da lui chiamata *febris subcontinua perniciosa* o *malignans*. A proposito della conti-

---

(1) Puccinotti critica vivacemente il concetto delle solitarie di Torti, esponendo a questo proposito fatti e apprezzamenti, che, in parte, sono di certo conformi al vero.

Nelle stesse comitate del Torti (egli dice) alcune offrono il tipo di subcontinue, « come al contrario se bene esaminerai le sue subcontinue solitarie, vi troverai sempre ed in tutte un sintoma predominante, che le fa rientrare nella famiglia delle comitate. Nella prima troverai gli accessi accompagnati dallo stato comatoso ; nella seconda dalla fatuità ; nella terza dal grave delirio; nella quarta dalle convulsioni cloniche ecc. . . . Le quali forme quantunque alcuna volta l'una coll'altra si commutino, nulladimeno generalmente offrono maggior costanza del tipo, che seco trae la febbre. » E seguita notando, che molte perniciose comitate possono, quanto al tipo, essere subcontinue, « come le subcontinue sono suscettibili di qualunque sintoma primario di perniciosa. » — Opere mediche di Francesco Puccinotti, Milano - 1856 V. 1° p. 162 e seg.

nuità della febbre, per natura sua intermittente, *Torti* distingue una continuità *benigna* ed una *maligna*. Di fatti, parlando della subcontinua, dice (pag. 130): *Non ergo hic loquor de placida illa, benignaque continuate accidentali, quam nonnunquam intermittens febris acquirit, cum primo de simplici fit duplex aut triplex, mox tandem subintrans adeoque, presse loquendo, continua per hoc praecise, quod protrahatur nonnihil duratio tevior paroxismorum, suapte natura, perfecte solvendorum, quo sane casu unus paroxysmus, saepiuscule etiam anticipans supervenit alteri, priusquam integre solvatur praecedens, ecc. De his febribus hujusmodi continuitatem sibi prorsus accidentalem, simulque benignam acquirentibus modo sermo mihi non est ecc.*

Ritiene però che tali febbri, che hanno acquistato la continuità benigna possano *ad continuitatem essentialem atque periculosam quin ad summam pravitatem et malignitatem progredi* (p. 130); e poco dopo, parlando della febbre intermittente, *quae acquirit continuitatem simul et acutiem et gravitatem et tunc tantummodo quando illam acquirit*, soggiunge: *sive deinde hoc fiat per viam paroxysmorum subingredientium, sive alia quacumque via, siquidem alia (quod non crediderim) via id possit contingere*. Come da questo punto risulta, *Torti* riteneva, che la maniera più comune, colla quale una febbre intermittente divenisse subcontinua perniciosa fosse *per viam paroxis morum subingredientium:* ciò si riconosce anche dalle storie da lui riferite (Lib. V., capitolo II p. 199.)

Il passaggio di una febbre intermittente in subcontinua si fa in epoca e in modo vario. Ora la febbre intermittente si fa *subcontinua* subitamente, nello stesso principio del morbo, ora nel corso di questo. In questo caso il passaggio si fa o celeremente o gradatamente dopo molti parossismi.

Nella esposizione della sintomatologia delle febbri subcontinue e di alcune storie, si vede chiaramente, come alcune di queste appartenessero ad altre infezioni, specialmente di natura tifoidea.

Nel discorrere della febbre subcontinua perniciosa tale *ab initio morbi*, egli dà l'esempio di una febbre divenuta tale per prolungamento degli accessi. (1) « *Ut melius intelligatur a junioribus status quaestionis, quam analitice lubet pertractare, ponamus exemplum: sit febris tertiana duplex, quae, primo die, invadat matutino tempore cum frigore modico, et nausea*

(1) Lib. IX, pag. 239.

quaedam, coeterisque consuetis symptomatis. Subsequatur calor ad tactum valde mordax, sitis, et linguae ariditas non facile humectabilis. Protrahatur diutius accessio; et cum pauco nec universali sudore remittatur quidem notabiliter, sed non solvatur perfecte. Sequenti die post meridiem, nondum soluta prima accessione, fiat nova exacerbatio cum rigore laevissimo, brevissimo, vixque perceptibili, cui succedat paullo post calor et reliqua febrilia symptomata, intensionem plus quam modicam praeseferentia. Nocte sequente male habeat Aegrotans, et tantummodo antelucanis horis somnum capiat, vi cuius madorem quidem universalem sed sudorum quoque particularem circa frontem patiatur et ad apirexiam tandem deveniat, sed vix talem. Superveniat interim, sudore nondum completo, novum frigus brevissimum cum breri pariter pulsus contractione, quae accessionem inferat tertia die coeteris graviorem, longiorem, iisdem symptomatis, sed fortioribus, aliisque etiam, si lubeat, comitatum. Perseveret haec satis intensa usque in sequens mane, quartae videlicet diei, etc. E poi segue il ragionamento sopra la cura di questa forma febbrile.

Resta dunque stabilito per queste citazioni testuali, che *Torti* nel gruppo delle febbri gravi distingueva una serie di casi, nei quali un sintoma esclusivamente determinava tutta la fisonomia clinica, — perniciose comitate —; ed una serie di casi nei quali non esisteva o non era accentuata la predominanza di un sintoma, ma esistevano sintomi gravi di varia natura, e l' intermittenza non era manifesta - subcontinue maligne. - Nel gruppo delle febbri, nelle quali l' intermittenza era oscurata, distingueva le subentranti come febbri benigne dalle sub-continue maligne: non faceva però tra queste due forme una divisione netta, come se fossero essenzialmente distinte, poichè ammetteva che le febbri subentranti potessero diventare maligne. Ciò è dimostrato anche dal concetto che *Torti* aveva del modo per cui una febbre intermittente diviene subcontinua, cioè pel subingresso dei parossismi. Non vi era dunque nel concetto di Torti sulla subcontinua l'idea che differisse dalla subentrante anche pel modo come si genera da una comune intermittente. Le ragioni per cui differenziava queste due forme cliniche era pei sintomi, per la gravità, per l'andamento clinico, ecc. Infatti l'esempio di subcontinua, che egli riferisce come tipo, non è che una terzana doppia con attacchi prolungati e subentranti.

Vedremo in seguito fino a qual punto la classificazione di Torti si possa conciliare con le ricerche sulla biologia del parassita e sulla termometria delle febbri gravi.

∴

L' importanza dello studio di *Torti* non solo pel nosografismo poichè è difficile esser più felici nel descrivere le varie forme morbose, ma anche pel concetto strenuamente difeso, che queste febbri si debbono curare colla corteccia di china, è stata rilevata da tutti gli osservatori. Quasi tutti hanno addottata la sua classificazione ed i criterii fondamentali della divisione delle febbri senza aggiungere fatti e osservazioni di molta importanza: tanto che per trovare studii degni di fermare l'attenzione dobbiamo venire fino agli ultimi decenni.

∴

Wunderlich ebbe a scrivere che dal punto di vista della termometria non c'è che la forma intermittente dell'infezione palustre che sia abbastanza esattamente conosciuta (1). Questa lacuna nelle nostre conoscenze si propose di colmare *Guéguen*, pubblicando una ricca serie di tracciati, tra i quali certamente figurano molte febbri di natura non malarica.

Il citato autore nel suo lavoro « *Sur la marche de la temperature dans les fièvres intermittentes et les fièvres éphémères* » (2), compiuto alla Guadalupa, cerca di stabilire con esatte osservazioni termometriche la curva termica delle febbri intermittenti dei paesi caldi, e specialmente delle febbri remittenti. Sebbene tra i varî tipi di queste ultime, come abbiamo già detto, ve ne siano alcuni, di cui si deve pensare che non siano di natura malarica, pure noi riferiremo in breve la classificazione delle febbri remittenti di *Guéguen*, notando che alcuni esempi della sua terzana remittente ricordano la nostra terzana estiva o maligna. L'autore senza preoccuparsi molto della natura della malattia febbrile, studiando solo i tracciati delle febbri remittenti, distingue:

Gruppo delle febbri remittenti.

A) Remittente quotidiana (p. 34).

La t. oscilla tra 38° e 40°. La remissione può anche raggiungere 37° o una cifra vicina; ma questa defervescenza è del tutto passeggera, la febbre ricompare con tutto il suo corteo di sintomi.

B) Febbre remittente terzana (p. 35).

---

(1) Wunderlich. *De la temperature dans les maladies*. Trad. par le D.r Labadie-Lagrave, 1872.

(2) Paris — Baillière et fils, 1878.

Presenta remissioni regolari ogni 48 ore. Questa regolarità può non essere completa, un accesso ritardando o anticipando. Se gli intervalli che separano le remissioni sono qualche volta irregolari, quelli, che separano la sommità della curva, sono quasi sempre regolari.

C) Febbre subcontinua (p. 36).

È una febbre che per 8 o 10 giorni è continua, ed oscilla tra 39° e 40°; verso il 12° giorno c'è una remissione più marcata, e la febbre diventa intermittente quotidiana. (Es. 20). Non risulta dalla descrizione che questa febbre subcontinua di *Guéguen* sia una febbre malarica: è anzi ragionevole ritenere che non sia. Secondo l'A. sarebbe una febbre di stagione per gli acclimati, perchè prende i creoli e gl'indigeni generalmente all'entrare dell'inverno o al principio della stagione fresca: i nuovi venuti invece possono esserne presi in qualunque stagione.

D) Febbre remitto-intermittente (p. 38).

Ne ha osservati soli due casi. Dice che la terapia (sali di chinina) non ha influenza sull'ordine degli accessi.

E) Febbre intermittente a ricadute.

Ne ha veduti solo due casi. I sintomi sono quelli di una febbre tifoide. L'A. ravvicina questa febbre alla *relapsing fever*.

F) Febbre tifoide remittente. (Tracciati 23, 24, 25).

La crede una febbre tifoide con un particolare andamento della temperatura. L'insieme dei sintomi rassomiglia a quello della tifoide di Europa.

A queste forme aggiunge:

G) La febbre infiammatoria.

H) La febbre remittente biliosa.

Sulle quali l'oggetto del nostro studio non ci obbliga a fermarci.

*
* *

Gli studii del clinico di Roma prof. *Baccelli* su queste febbri e sopratutto sulle subcontinue rimontano fino al 1866. I concetti fondamentali da lui sostenuti sulla infezione malarica e riepilogati nella Relazione al Congresso medico italiano del 1889 sono, che la malaria come agente infettivo produce nell'umano organismo una emodiscrasia e una neuroparalisi per offesa diretta del globulo sanguigno e della sezione ganglionare, e che il processo che ne deriva è pirogeno, mai flogegeno, come la clinica e l'ana-

tomia patologica insegnano. Nella prima lezione (1). da lui pubblicata sull'argomento dopo aver stabiliti i fatti fondamentali, di cui si deve tener conto per la diagnosi delle subcontinue, si occupa della diagnosi differenziale tra la subcontinua e la proporzionata, stabilendo il seguente concetto della proporzionata:

« Si debbe intendere con questo ultimo nome l'alleanza di un duplice processo morboso, l'uno continuo, intermittente l'altro, cotalchè sull'andamento continuo della febbre dell'uno, si aggiungano i vistosi rincalzi e le remissioni limpidissime pel sopraggiungere e dileguare del parossismo motivato dall'altra causalità. » (p. 6).

Al contrario:

« La subcontinua è una, subordina completamente a sè ogni crotopatia, - questa, per la inquisizione severa di sintomi e di gruppi sintomatici, palesa la sua natura speciale congestivo-discrasica. Si domina con una cura sola, coi preparati di chinina. » (pag. 8).

Dopo ciò, si limita a parlare della subcontinua pneumoniaca, ossia della subcontinua accompagnata da fenomeni di congestione polmonare. La temperatura oscilla, in queste febbri, tra i 37° e 40°. A proposito di queste forme di subcontinua, l'A. (2) nota che se gl'infermi erano assoggettati a forti dosi di chinina « da paralizzare in brevi ore la influenza causale, » « la pneumonia congestiva discrasica, passava in pneumonite essudativa. »

Più tardi, in un nuovo scritto, (3) per quel che riguarda le forme morbose malariche, tratta specialmente della subcontinua e della subentrante.

« La subentrante si distingue perchè in essa si nota l'allungarsi dei parossismi, così che l'uno non è ancora finito, quando l'altro incomincia. Per tale vicenda il freddo iniziale della febbre avvenire, trovasi innanzi e quasi a contatto del sudore della febbre che cessa. - *Questa febbre non presenta alcuna gravezza*, si vedono gli accessi farsi sempre più lunghi e più miti fintantochè non cessino compiutamente; e per lo più si dilegua con un ultimo accesso prolungato. » (pag. 31).

« Nella subcontinua vi è pure il subingresso di parossismi, e questa è la ragione per cui andò per molti confusa colla suben-

---

(1) Delle febbri subcontinue. Lezione del prof. Guido Baccelli — Roma 1866.

(2) *La perniciosità*, 1884, p. 44.

(3) *La malaria di Roma*. Prof. G. Baccelli 1878.

trante.... Alcune volte nasce intermittente, altre volte insorge d'un tratto come subcontinua. Nel primo caso si vede nettamente come gli accessi, da prima definiti e, per così dire, autonomi, vadano poscia facendosi più frequenti ; infine, incalzandosi, la loro vicenda parossistica si maschera sotto le parvenze della continuità. Nel secondo caso l'ingruenza degli accessi non è più rivelata che da un rincarare e diminuire della temperatura, *a brevi, brevissimi intervalli...* » (pag. 31).

Più avanti l'A. spiega il suo concetto dicendo, che « la subentrante deve la sua parvenza di febbre continua all'*estensione dei parossismi*, la subcontinua all'*aumento numerico di parossismi in un determinato tempo*. La subentrante è forma *mitissima* « cui si può assistere tranquillamente sino al suo termine », l'altra è grave, « anzi la sola che meriti il nome *di perniciosa per la ragione del tipo.* »

Nei varii lavori che seguono sullo stesso argomento l'A. ritorna sullo stesso concetto della subcontinua, insiste sulla idea che la subcontinua si generi dall'aumento numerico dei parossismi in un tempo determinato, critica la parola remittenza adoperata per queste febbri malariche dai francesi e dai tedeschi. Nella lezione sulla perniciosità, così si esprime :

« La perniciosità del tipo sta nell'essere subcontinuo » p. 35 (1). Il modo per cui la intermittente diviene subcontinua è « l'aumento numerico dei parossismi in un determinato tempo ». Invece la continuità, derivata da una estensione dei parossismi (f. subentrante) non è perniciosa (p. 36). Le perniciose così dette comitate da Torti, l'A. le crede dovute alla poca resistenza dell'organo o degli organi, a carico dei quali si mostrano i sintomi culminanti. « Le larvate costituiscono un estremo comprovante il maximum della perniciosità « da ragione individua : » succede come termine medio la comitata del *Torti*. Viene come altro estremo la perniciosità della febbre destituita di sintoma culminante (la subcontinua) p. 40 ».

Quanto alla forma clinica, la differenza tra comitata e subcontinua sta in ciò, che mentre « la intermittente perniciosa ha un sintoma prevalente che la qualifica : il letargo, il delirio, il singhiozzo, la sincope, l'emorragia, ecc. . . . ogni febbre subcontinua non ha un sol sintoma, ma una intera forma morbosa, che la qualifica : la pneumoniaca p. e., la biliosa, la reumatica, la tifoidea, ecc. (2).

---

(1) *La Perniciosità.* Lezione clinica. — Roma, 1884.

(2) G. Baccelli. *La subcontinua tifoide.* Roma. 1876.

Il carattere della curva termoscopica di questa febbre consiste in ciò, che « in un dato ciclo di tempo - 24 ore - presenta parecchie spezzature corrispondenti al numero degli accessi che in quella giornata si verificano » (l. c. p. 18.) Quanto alla durata e all' andamento clinico, il Prof. *Baccelli* scrive che « la subcontinua tifoide non ha ciclo necessario » p. 45.

Anche le ricerche più recenti dell' illustre clinico sullo stesso soggetto, ricerche nelle quali anche si tien conto del reperto parassitario, giungono agli stessi fondamentali concetti, che noi abbiamo desunti dai precedenti lavori. Riferiamo più ampiamente di quest'ultimo studio, appunto perchè si occupa anche di ciò, che più direttamente riguarda il soggetto delle nostre ricerche, vogliamo dire dell'esame del sangue (1).

La febbre subcontinua (p. 142) può nascere da ogni sorta di tipo febbrile: ma perchè ciascun tipo possa produrla, deve subire una alterazione evidente nella sua forma parossistica. Il primo fatto, che si nota, è la moltiplicazione degli accessi. Una terzana diventa terzana doppia, poi terzana doppia raddoppiata; così raggiungerà in fine il tipo d'una subcontinua vera. Le forme estive - in generale - sono più inclinate a questa metamorfosi del tipo.

Nella forma di febbre subcontinua, proveniente direttamente da accessi intermittenti (terzana e quartana), l'A. ha potuto stabilire al microscopio la coesistenza di parecchie generazioni parassitarie a diverso grado di sviluppo, e di cui i cicli di evoluzione « se pressent les unes sur les autres ». Lo stesso ha osservato nelle febbri estive, che sono singolarmente portate a diventare subcontinue.

Le tabelle termoscopiche della terzana dimostrano:

1° che gli accessi tendono ad avvicinarsi;

2° che gli accessi tendono ad allontanarsi dall'apiressia completa;

3° che tendono a moltiplicarsi.

Elevate ora questi fatti (dice il Prof. *Baccelli*) al loro grado più alto, ed avrete la subcontinua; la subcontinua non è che il tumulto degli accessi febbrili. Ma dopo l' azione della chinina il tipo può divenire più riconoscibile (p. 143).

Quanto al reperto parassitario nelle febbri così dette estive e nella terzana e nella quartana, il Prof. *Baccelli* nota quanto segue:

In alcune circostanze e soltanto di rado nei primi giorni dell'infezione primitiva, *sopra tutto di quelle febbri che si osservano*

---

(1) *Verhandlungen des X internationalen mediciniscen Congresses.* — Berlin 4 - 9 August 1890 - Bd. 11 - V. Abtheilung 1891.

nei mesi d'estate, il reperto microscopico, fornito dal sangue preso dal dito, è stato negativo (Pag. 139). Nello stesso modo è stato negativo nei primi accessi di febbre, provocati sperimentalmente con iniezioni intravenose di sangue malarico.

In questi casi, quando si è esaminato il sangue della milza, il reperto è sempre stato positivo.

Quanto poi al rapporto tra il numero dei globuli rossi alterati e l'entità del processo morboso, stabilisce le leggi seguenti:

Nelle febbri quartane, terzane e quotidiane o d'infezione recidiva, agli accessi più gravi corrisponde un numero più grande, e ai più deboli un numero minore di parassiti. Nelle quartane e terzane primitive con grande elevazione termica il numero dei parassiti è limitato in paragone di quello delle forme recidive (Pag. 140 e 141). Nelle febbri d'estate il numero dei parassiti è così limitato nei primi giorni di malattia, che qualche volta non si trovano nel sangue del dito: ma aumenta progressivamente nei giorni seguenti, a misura che la forma febbrile si aggrava.

Diremo appresso delle importanti osservazioni fatte dal Prof. *Baccelli* sull'azione esercitata dalla chinina sui parassiti malarici.

***

Colin (1), il quale ha compiuto le sue osservazioni in Roma, ha nettamente distinto il gruppo delle febbri estive dalle altre febbri malariche. Però, certamente per mancanza di esatte osservazioni termometriche, egli non riconosce affatto l'andamento intermittente di queste febbri nella maggior parte dei casi; le chiama anzi *remittenti* o *continue semplici*, convinto che loro carattere essenziale sia la continuità. Chi sta al racconto dei malati e prende a lunghi intervalli la temperatura nelle 24 ore, può facilmente cadere in questo errore.

Ecco come *Colin* descrive questo gruppo di febbri:

Cominciano, come l'ha stabilito *Mayer*, verso il 5-6 luglio, raggiungono il massimo, pel numero dei colpiti, verso il 20 luglio, poi declinano rapidamente; nel settembre se ne hanno solo casi isolati, mentre sono numerosissime le febbri intermittenti.

Hanno, in genere, una grande uniformità di sintomi. L' A ne distingue due forme: la forma gastrica e la forma biliosa.

I caratteri clinici di queste febbri sono:

1°. il loro andamento infiammatorio;

2°. l' intensità dei dolori lombari, epigastrici e cefalici, do-

(1) L. Colin. *Traité des fièvres intermittentes*. Paris, Baillière, 1870.

lori che, insieme coi vomiti, a l'ansietà del respiro, alla facies vultuosa, all'iniezione delle congiuntive costituiscono un insieme di sintomi analoghi a quelli del primo periodo della febbre gialla e all'invasione del vaiuolo grave ;

3°. l'assenza frequente del brivido iniziale ;

4°. l'intensità dei parossismi non sorpassa i limiti delle esacerbazioni vespertine delle altre malattie febbrili.

Questa febbre remittente è quasi sempre iniziale: ad essa seguono le febbri nettamente periodiche.

Questa febbre remittente di C. è, secondo ogni verosimiglianza, la nostra terzana estiva primitiva; è appunto la difficoltà di riconoscere il tipo di questa febbre tanto frequente, che conduce l'A. ad affermare, che le febbri malariche non sono necessariamente periodiche. Sul principio dell'estate, infatti, dopo i primi giorni di luglio, quasi tutte le infezioni malariche primitive appartengono a questa specie febbrile.

Quanto alle febbri perniciose, *Colin* critica la classificazione di Maillot, che riparte le febbri perniciose secondo che i fenomeni caratteristici di esse si riferiscono ad una delle tre grandi cavità splancniche : sarebbe infatti difficile far entrare in questa classificazione alcune perniciose, come, ad esempio, l'algida, la sudorale, ecc. Mantiene la distinzione di Torti delle febbri perniciose in comitate e solitarie (le subcontinue o remittenti perniciose dell'A.). Ricorda però che lo stesso Torti, dando a queste febbri il nome di solitarie, non ha voluto dire ch'esse non presentassero alcuno degli accidenti che caratterizzano le comitate ha soltanto voluto indicare che le solitarie non offrivano un « cachet esclusif de perniciosité », che non avevano, come le comitate, una tendenza più marcata a essere sia *coagulative* sia *colliquative*, ma al contrario esse erano atte a subire indifferentemente, con una propensione quasi uguale, gli accidenti proprii all'una e all'altra delle due classi (coagulatives et colliquatives) delle febbri comitate. Ricorda anche l'osservazione di *Puccinotti*, che le febbri solitarie sono accompagnate *frequentissimamente* dai sintomi delle comitate; il nome di solitarie è dunque meno felice di quello di continue, subcontinue, remittenti, che indicano la tendenza alla durata, senza respingere l'eventualità di accidenti perniciosi. Le perniciose osservate da *Colin* sono : la comatosa (apoplettica, soporosa, letargica), la delirante, la convulsiva, l'algida, la colerica, l' itterica (emorragica), la diaforetica, la cardialgica, la sincopale ; la solitaria o subcontinua estiva e la solitaria o subcontinua autunnale.

Colin nega l'esistenza della perniciosa dissenterica, ammessa

dallo stesso *Torti*: si tratta, secondo l'A., di due malattie. Anche nelle così dette febbri perniciose pneumoniche, si tratta, secondo *Colin*, di vere e proprie polmoniti, che prendono un decorso eccezionalmente grave nei malarici.

Passiamo sopra alle osservazioni di *Colin* sulle perniciose comitate per fermarci al quadro clinico che egli dà delle subcontitinue, delle quali distingue due forme:

1° Subcontinua estiva (atassica, tifoide, remittente tifoide).

Si sviluppa all'epoca dei più grandi calori: si può svolgere in seguito ad accessi di febbre periodica: ma colpisce sopratutto gli individui, che sono in corso di febbre *remittente semplice*. La durata della febbre remittente si prolunga, i sintomi si aggravano, l'infermo cade in uno stato tifoideo. In alcuni di questi malati si trovano all'autopsia le lesioni più accentuate della febbre tifoide; in altri, al contrario, l'autopsia non dimostra che le alterazioni delle febbri perniciose. Seguono alcuni esempi nei quali è evidente – dall'autopsia – l'infezione tifosa; mentre manca la prova dell'esistenza della malaria (p. es. vedi l'oss. XXIII p. 274). L'A. nega che nei casi, nei quali si trovano nell'intestino lesioni simili a quelle del tifo addominale, si tratti d'infezioni miste: ma pensa alla trasformazione dell'infezione malarica nell'infezione tifosa. Citiamo questo concetto soltanto per essere autorizzati ad affermare, che noi non possiamo utilizzare la descrizione clinica di C., nè il materiale di osservazioni da lui raccolto su questo soggetto, per ricavarne l' immagine clinica della subcontinua malarica. Delle quattro osservazioni da lui riportate, tre appartengono certamente al tifo addominale, come è dimostrato dalla autopsia.

2° Febbre subcontinua autunnale.

È la subcontinua dei cachettici; e sopravviene in individui, che hanno avuto o hanno febbri nettamente intermittenti. È malattia molto lunga, può durare fin 5-6 settimane. Mentre la febbre diviene continua, appaiono fenomeni gravi: epistassi, delirio notturno, sussulti dei tendini, polmoniti ipostatiche, decubiti, parotiti All'autopsia si trova integrità dell'intestino tenue. *Colin* cita un solo esempio di questa specie di subcontinua.

Data questa descrizione, è dubbio se nei casi di questo genere si tratti di sola infezione malarica: ed è più che verosimile, che la *febbre continua* sia mantenuta da altre infezioni (polmoniti ipostatiche, parotiti, infezione da decubiti), che facilmente attecchiscono nei cachettici.

Meritano anche di esser ricordate le osservazioni di Colin sull' influenza del tipo febbrile nella produzione delle febbri perni-

ciose. L'A. ricorda l'importanza che davano gli antichi al tipo terzanario; anche le subcontinue erano per *Torti* terzane doppie trasformate « tertiana duplex per subintrantes accessiones continua ». (V. *Mercurialis*, *Morton*, *Mercatus*, *Torti*). Colin invece ha visto sopravvenire i sintomi perniciosi per lo più in malati con quotidiana o remittente. Spiega la contradizione, tenendo conto del luogo e dei soggetti, su cui si osservava (stranieri, tra cui dominavano i tipi iniziali delle manifestazioni febbrili - quotidiana e remittente). (?) — Secondo *Colin*, l'idea che le febbri perniciose venissero tutte dal tipo terzanario, s'imponeva agli antichi più per tradizione scolastica che per osservazione.

Anche in Algeria le febbri perniciose hanno il loro massimo nei malati presi da remittenti o pseudocontinue, sono meno frequenti tra quelli presi da febbre quotidiana, e meno ancora nei soggetti con febbre terzana. La febbre perniciosa, secondo l'A., è quasi sempre continua. Quando una intermittente semplice subisce la sua trasformazione in febbre grave, perde nella maggioranza dei casi il suo tipo periodico. (Pag. 220).

Ricordiamo questa opinione, che è divisa da molti autori, perchè le osservazioni nostre, che esporremo tra poco, dimostrano al contrario, la grande importanza del tipo terzanario: crediamo di non andar errati, affermando che la maggior parte delle febbri perniciose originano dal tipo « terzana estiva o maligna »: tipo febbrile che *Colin* ed altri, per mancanza di esatte osservazioni, confondevano colle febbri remittenti o continue.

***

Una questione che interessa, ora che da molti si sostiene la molteplicità delle specie o varietà parassitarie, in corrispondenza dei varii tipi febbrili, è quella che riguarda le trasformazioni del tipo febbrile. Ecco come, a questo proposito, *Colin* si esprime:

Le trasformazioni delle febbri intermittenti sono eccezionali. In genere i malati, che restano a lungo nell'ospedale, offrono una serie di accessi di un ritmo unico e invariabile: è solo più tardi dopo la loro uscita, che questi accessi potranno essere rimpiazzati da un'altra serie di ritmo differente, onde un altro tipo febbrile.

Nei casi in cui la trasformazione avviene sotto i nostri occhi, ciò avviene generalmente d'*emblée*: in questo modo una terzana si muta ordinariamente in quotidiana o viceversa. *Colin* non ha mai osservato quel cambiamento progressivo, di cui parla *Griesinger*,

pel quale il passaggio da un tipo a un altro non sarebbe che la conseguenza di una serie di anticipazioni o ritardi degli accessi. La febbre remittente che succede ad una intermittente - anch' essa - si stabilisce sempre d'*emblée*, bruscamente, senza alcun segno di metamorfosi progressiva, non per anticipazione e poi per fusione degli accessi di una febbre periodica

In genere le anticipazioni o i ritardi degli accessi sono indizio d' una convalescenza prossima e non d'un cambiamento di tipo.

Come è evidente, queste osservazioni si accordano perfettamente col concetto della moltiplicità dei parassiti malarici. Quando al succedere della quotidiana alla terzana, è noto ora, che molte quotidiane (anche con accessi simili per l'ora dell'invasione, per l'altezza del febbricitare ecc., tanto da parere all'osservazione puramente clinica vere quotidiane) non sono che terzane doppie, le quali non possono esser riconosciute esattamente come tali, se non da chi, facendo l'esame del sangue, vi scopra le due generazioni di parassiti terzanari, maturanti ad un giorno d'intervallo.

*
* *

Le osservazioni di *Laveran* (1), controllate come sono dall'esame del sangue, hanno per noi maggiore interesse delle precedenti di Colin. Egli divide le febbri malariche in intermittenti e continue. Quanto alla frequenza dei varii tipi febbrili e alla stagione in cui più frequentemente si osservano, egli nota:

Che la febbre quotidiana è la manifestazione clinica più frequente del paludismo in Algeria: che le febbri intermittenti - terzana e quartana - secondo la sua esperienza sono essenzialmente febbri di recidiva (p. 216): le febbri continue palustri si osservano solo nella stagione calda; a quest'epoca le febbri quotidiane sono le più comuni delle intermittenti; invece durante la stagione fredda le febbri continue spariscono, e le terzane si moltiplicano (p. 217).

Quanto alle febbri, che egli chiama continue palustri, i fatti principali stabiliti da L. sono i seguenti:

La maggior parte delle febbri continue si osservano nei mesi di luglio, agosto, settembre e ottobre (a Costantina).

---

(1) Laveran. — *Traité des fièvres palustres*, 1884.

Le cause della continuità sarebbero :

— il calore esterno (1) che esercita un'azione manifesta su tutti i febbricitanti;

— la reazione viva che produce sopratutto negli individui vigorosi e sanguigni un primo attacco di paludismo. La febbre continua non prende quasi mai gl'indigeni e gli antichi febbricitanti, ma per lo più gli individui da poco venuti in luogo palustre (*Annesly*, *Griesinger*, *Colin*).

— l'intensità stessa dell'infezione palustre.

La febbre quotidiana è la più comune delle intermittenti nei paesi caldi, ed è quella che si osserva quasi esclusivamente come febbre di prima invasione. Le stesse cause che producono la frequenza della febbre quotidiana nei paesi caldi, sembra possano produrre le continue palustri. A queste cause bisogna aggiungere le fatiche, gli eccessi alcoolici, l'esposizione al sole, l'*assenza di cura*. Quanto alla genesi di queste febbri, *Laveran* pensa, con *Dutroulau* e *Griesinger*, che la continua palustre derivi in linea retta dalla febbre intermittente quotidiana: supponete degli accessi di febbre prolungati, subentranti, senza brivido iniziale, e voi avrete la febbre continua. Non esistono frontiere naturali tra le febbri intermittenti e le febbri continue palustri: le febbri intermittenti con accessi prolungati o subentranti formano come uu terreno neutro, tra i due, in modo che si è obbligati a tracciare un limite artificiale e dire, per esempio, che la febbre è continua, quando persiste più di 48 ore, e quando la continuità non risulta in modo evidente dalla subentranza di accessi quotidiani.

I sintomi delle febbri continue sono:

— Inizio per lo più senza brividi: costante la cefalea, generalmente frontale: qualche volta dolori lombari : calore mordente: lingua bianca saburrale o rossa e secca alla punta, sete ardente, anoressia completa: qualche volta diarrea, più spesso costipazione, spesso dolore splenico spontaneo o alla pressione: milza poco ingrandita, raramente palpabile. Epistassi frequenti. Sintomi nervosi simili ai tifosi: prostrazione ed apatia, oppure agitazione, ansietà: delirio notturno. In alcuni malati, segni di congestione polmonare o di bronchite. In altri casi vi sono vomiti biliosi e colorito itterico o subitterico.

Abbandonate a sè, queste febbri possono produrre la morte; si può avere la defervescenza, e questo d'ordinario tra l'8° e il 10° giorno: alla febbre continua può succedere una febbre intermittente.

---

(1) E le subcontinue in autunno inoltrato?

Curate col chinino (1,50 - 2 gr p. d.) raramente si prolungano oltre 4-5 giorni.

Quanto al tipo febbrile, le febbri continue debbono essere messe tra le febbri atipiche. Il periodo d'invasione non è stato mai osservato dall'autore. Nel periodo di stato vi sono oscillazioni più o meno grandi della temperatura; le temperature della sera sono in genere più elevate di quelle del mattino, ma vi sono molte eccezioni. La defervescenza si compie per crisi in 12, 24, 48 ore.

Il reperto parassitario nelle febbri continue, come nelle quotidiane di prima invasione, è fatto dai *corpi n. 2* o *corpi sferici*, che si trovano il più spesso nel sangue; e qualche volta non si trovano che *corpi n. 2* di piccolissimo volume.

Come risulta dalla descrizione clinica delle febbri continue, quale è data da *Laveran*, e da noi riassunta, non figurano in questa quelle varietà di tipi che si trovano in altri scrittori, ad esempio *Colin*; non si trovano più messe tra le febbri malariche quelle febbri di lunga durata resistenti al chinino, ecc., di cui altri autori ci parlano. L'esame del sangue serve di guida, ad impedire facili errori diagnostici.

Quanto alle febbri intermittenti ci limitiamo a ricordare quel che dice Laveran intorno al reperto parassitario.

Secondo l'autore è sul *principio* degli accessi e nelle ore che precedono la loro apparizione, che si ha maggiore probabilità di incontrare gli elementi parassitari sotto le loro forme più caratteristiche. L'esistenza di *corpi n. 2* e *filamenti mobili* in numero abbastanza grande in un soggetto che non abbia febbre da un certo tempo, permette di asserire che il malato avrà presto un accesso di febbre. L' esame del sangue di malati presi da febbri intermittenti di prima invasione non rivela spesso che *corpi n. 2* di medio o piccolo volume liberi o accollati alle emazie: è occorso all'autore parecchie volte in questi casi di non trovare che *corpi n. 2* di piccolissimo volume non racchiudenti che uno o due grani di pigmento. L'autore non ha constatato differenza tra gli elementi parassitari del sangue in malati presi da febbri quotidiane, terzane e quartane.

Per quel che riguarda la durata degli accessi febbrili, Laveran distingue:

Accessi brevi: da 4 a 8 ore.
» di media durata: da 8 a 12 ore.
» prolungati: da 12 a 24 e anche 36 e 40 ore.

Questi accessi prolungati spiegano il meccanismo degli accessi

subentranti, ciascun accesso cominciando necessariamente avanti la fine del precedente.

L'autore dà tre tracciati di febbri intermittenti quotidiane, nei quali due accessi si sono confusi in modo, che non vi è fra essi apiressia. (Sembrano gli attacchi della nostra terzana estiva).

Delle perniciose, *Laveran* non propone una classificazione. Non ci sono delle febbri perniciose propriamente dette, formanti, per così dire, una specie clinica a sè, ma solamente degli accidenti, delle complicazioni delle febbri palustri ordinarie.

*
* *

Sternberg (1) riunisce tutte le febbri malariche non nettamente intermittenti nel capitolo sulle *febbri remittenti*, delle quali il massimo della frequenza negli Stati Uniti si ha nell'agosto: di queste febbri distingue varie forme:

1. Una febbre malarica remittente semplice: è una febbre parossistica, di origine malarica, differente dalle intermittenti, perchè l'attacco è più prolungato e non seguìto da completa apiressia, e lo stadio del freddo è per lo più mal definito o del tutto assente Nei casi gravi sono frequenti i sintomi di irritabilità gastrica e i vomiti biliosi. Espone casi di febbre remittente quotidiana, terzana doppia, terzana e irregolare. (p. 211, 233 e seg.).

2. « Ardent malarial fever » (p. 237). È una febbre più continua che remittente nel tipo: domina nelle regioni tropicali, ma anche prevale nella stagione più calda nei climi subtropicali e nelle regioni temperate meridionali: attacca di preferenza gli stranieri non acclimati. È la « fièvre inflammatoire » di *Colin*.

3. Febbre remittente adinamica (p. 250). Non è una forma distinta di febbre remittente malarica, ma per comodo di descrizione l'autore raggruppa sotto questo titolo una serie di casi, che *invece di cedere alla cura nel tempo solito o terminare in una febbre intermittente semplice*, si protraggono con sintomi adinamici, accompagnati da molta o poca febbre di carattere irregolare. Sinonimi sono « febbre remittente tifoide, febbre subcontinua estiva. »

Sotto questo titolo sono comprese le febbri subcontinue estive e autunnali di *Colin*, sulla cui natura malarica noi abbiamo ragione di elevare dei dubbi.

4. Febbre remittente perniciosa (p. 264).

Sotto questo titolo l'autore comprende un gran numero di febbri

---

(1) G. M. Sternberg — *Malaria and malarial Diseases - 1884.*

perniciose, con febbre remittente e con sintomi quali si hanno nelle comitate di *Torti*.

5. Febbre remittente complicata: (p. 280) la quale può avere complicazioni cerebrali, gastriche, enteriche.

***

Kelchs e *Kiener* (1) conservano la divisione di Torti delle febbri perniciose in solitarie e comitate. e si servono della stessa divisione anche per le febbri non perniciose — mettendo, ad esempio, tra le solitarie la « febbre semplice ». La classificazione di Kelsch e Kiener è la seguente :

Febbri solitarie	febbre semplice.	
	» gastro-biliosa.	
	» tifoide adinamica.	
Febbri comitate	1° gruppo caratterizzato da sintomi cerebrali.	
	2° id.	da sintomi gastro-intestinali.
	3° id.	dalla dissoluzione del sangue.

Febbri solitarie :

1° Febbri palustri semplici.

Sono febbri intermittenti o remittenti che non sono accompagnate, almeno in grado notevole, *da alcuno degli altri sintomi morbosi caratteristici della malaria.* (p. 346).

Queste febbri corrispondono al grado più mite dell'intossicazione.

La *Febbre remittente* si compone di periodi febbrili più o meno lunghi e d'intermissioni più o meno incomplete, che non sono soggette nella loro successione a un tipo regolare e *soutenu.* Questi periodi febbrili, di cui la durata può essere di 5 a 6 giorni, sono formati sia di *un solo accesso prolungato* sia di *parecchi accessi subentranti* (p. 439).

Nell'*accesso prolungato* la febbre si può mantenere sopra i 40° per 36 ore e più: ma, se la durata dell' accesso sorpassa 48 ore, la febbre presenta d' ordinario una leggera remissione mattutina e una recrudeseenza vespertina, come fanno le febbri continue.

La febbre è remittente per *accessi subentranti*, quando un accesso comincia prima che l'altro sia terminato, ciò che può risultare *sia dal ravvicinamento degli accessi* sia dal loro *prolungarsi.* Quest'ultimo caso è più frequente. (p. 440).

Il *ravvicinamento degli accessi*, che Torti considerava come la

---

(1) *Traité des maladies des pays chauds,* I. B. Baillière, 1884.

condizione ordinaria della continuità nelle febbri periodiche e che è per *Baccelli* il tipo per eccellenza della perniciosità, è, secondo gli autori, in realtà *eccezionale*. (p. 441).

2° Febbri biliose e gastriche.

Sono le febbri predominanti nella recrudescenza epidemica, che si dichiara ogni anno al ritorno della stagione calda. Tra i sintomi predominano quelli dovuti al turbamento delle fuzioni epatiche e gastro-intestinali. (p. 449-50). Possono avere il tipo *terzano*, *quotidiano* e *remittente:* quest'ultimo è il più comune.

I sintomi sono: dolore epigastrico, vomiti biliosi, diarrea: la regione epatica può esser dolente alla pressione: tinta itterica o subitterica — urine molto colorate sopratutto per urobilina. Albuminuria frequente, ma scarsa e transitoria. Epistassi, cefalea, ecc.

Gli autori insistono sulla policolia esistente in queste febbri e con essa spiegano l'ittero (ittero emo-epatogeno). Per la policolia non si possono spiegare i disturbi gastro-intestinali, che possono esistere con lieve grado di policolia. In casi di perniciosa con gravi sintomi gastro-intestinali (vomito, diarrea) gli autori hanno trovato uno stato subinfiammatorio (?) dell'epiploon e della mucosa intestinale. queste membrane erano infiltrate di leucociti e di granulazioni pigmentarie. (pag. 466).

3° Febbri solitarie gravi — tifoide e adinamica. (p. 467).

Queste febbri differiscono dalle comitate: presentano, per così dire lo schizzo d'insieme del quadro clinico, di cui le febbri comitate ci fanno conoscere i vari episodi. Tutti gli effetti tossici della malaria vi sono riuniti, ma nessuno vi è rappresentato in tutta la sua potenza (V. *Torti*, subcontinua maligna).

a) Remittente tifoide.

Nel maggior numero dei casi i sintomi tifosi si pronunziano dal terzo al sesto giorno. Stupore, delirio, debolezza cardiaca, addome meteorico, mucose secche, segni d'ipostasi. Quando avviene la morte, lo stupore si aggrava sino al coma, l'adinamia si accentua, ecc., o ad un tratto compare (dicono gli autori) un accesso pernicioso, algido, convulsivo, ecc. (Una curva termica riportata rassomiglia a quella della nostra terzana maligna) p. 471.

b) Remittente adinamica.

É la più grave delle febbri solitarie. Corrisponde alla febbre subcontinua autunnale di *Colin*. (p. 472-76). Differisce dall'accesso pernicioso comatoso pel suo sviluppo graduale, la sua lunga durata, l'incompleta sospensione delle funzioni cerebrali, la coesistenza d'altri sintomi, come l'anemia profonda, l'ittero, l'ipotermia, la debolezza cardiaca, ecc.

L'anemia è sempre gravissima, è frequente l'emoglobinuria (anche nella remittente tifosa), la policolia, l'ittero, ecc.

La temperatura ascellare suol essere poco elevata, il più sovente oscilla tra 37.5 e 38.5; nelle intermissioni, che possono essere prolungate, tende ad abbassarsi sotto il normale e oscilla tra 35.5 e 37°. La tendenza all'ipotermia è caratteristica di questa specie febbrile.

Lo stato tifoso e lo stato adinamico corrispondono ai due gradi di gravità dell'infezione.

Lo stato tifoso, secondo gli autori, non sarebbe dovuto a proprietà specifiche del veleno palustre. Si trova nello stesso modo in altre infezioni acute. Forse è dovuto alla ritenzione nell'economia di prodotti tossici di disassimilazione dei tessuti (come *Robin* ha cercato di stabilire per la febbre tifoide): forse ad una infezione secondaria per prodotti intestinali (v. *Bouchard*). (p. 483).

Nello stato adinamico debbono esser presi in considerazione due fattori: 1° l'azione depressiva del veleno palustre sui centri nervosi; 2° l'anemia che agisce nello stesso senso e di più produce l'ipotermia e l'imminenza della sincope.

Febbri comitate. (p. 485-514).

Le comitate cerebrali sono le più frequenti: vengono per frequenza subito dopo le solitarie gravi, *a cui del resto sono frequentissimamente legate.*

Gli autori riuniscono sotto il titolo di forme algide:

l'accesso cardialgico,
» coleriforme,
» dissenterico,
» diaforetico e sincopale.

L'algidità, tra le manifestazioni dell'infezione palustre, non è che un fenomeno secondario, che può dipendere da condizioni multiple, specialmente da una determinazione morbosa nel tubo gastro-intestinale, dall'indebolimento della funzione cardiaca, dall'ipotermia consecutiva alle febbri gravi.

*
* *

Schellong (1) divide le malattie da infezione malarica, da lui osservate nella Terra dell'imperatore Guglielmo (Nuova Guinea S. O. Africa), nel modo seguente:

---

(1) *Die Malaria Krankheiten in Kaiser-Wilhelm's-Land* (New Guinea) — Berlin, 1890.

1. Infezione malarica febbrile.

a) Febbri intermittenti; *b*) Febbri atipiche continue o remittenti; *c*) Febbre biliosa ematurica; *d*) Malaria comatosa.

2. Infezione malarica afebbrile.

(Anemia malarica, cachessia malarica, nevrosi malariche).

Nella regione, dove esercitò *Schellong*, come in genere nei climi tropicali (Hirsch), domina delle febbri intermittenti il tipo quotidiano. I parossismi durano in genere 6 o 8 ore e tendono a farsi anticipanti: sono frequenti le apiressie oscure e l'ineguale durata degli accessi e delle apiressie: spesso mancano i brividi, i quali indicano in genere il decorso tipico della febbre.

Le febbri atipiche, continue o remittenti o di carattere misto, si distinguono per questo, che l'innalzamento, o la declinazione della febbre, o l'uno e l'altra, occorrono lentamente, così che le apiressie non si hanno, ma soltanto remittenze; ovvero la febbre ha da principio o sulla fine o in tutto il suo decorso un carattere continuo, mentre la sintomatologia corrisponde a quella delle comuni febbri intermittenti. La durata di queste febbri è in genere di una settimana. Si osservano più frequentemente nell'acme dell'epidemia malarica. La sintomatologia è mite in alcuni casi, in altri grave, in altri gravissima con esito letale: in questi sono frequenti i processi gastro-enterici, gli stati soporosi, ecc. In queste febbri fanno spesso difetto i brividi e il manifesto tumore di milza. Gli europei ne sono più frequentemente colpiti. *La chinina non ha grande influenza sul loro decorso.*

La malaria biliosa emorragica si caratterizza per l'ittero acuto e la emoglobinuria: è una forma assai pericolosa, espressione di una grave infezione. Le persone che ne soffrirono ebbero già accessi di febbri e fecero uso insufficiente di chinina.

Schellong respinge la distinzione della forma itterica dalla emoglobinurica; descrive diffusamente le alterazioni chimiche e microscopiche delle orine, ed espone i seguenti dati sui quali si fonda la diagnosi: *a*) principio della malattia con brivido veemente, dopo aver superato varii attacchi di febbre intermittente; *b*) notevole tumore della milza e del fegato; *c*) ittero universale acuto; (*d* disaccordo fra il polso e la temperatura, così che questa già è normale quando quello è frequente; *e*) violenti disturbi gastro-intestinali; *f*) agitazione nervosa dei malati e senso di oppressione sul petto. La morte può occorrere con fenomeni uremici.

La *malaria comatosa* è la forma perniciosa più grave. Dei sette casi veduti da *Schellong*, nove ebbero esito letale. È uno stato di collasso non dipendente dalla febbre, dal decadimento delle forze,

dalle complicazioni, ma espressione *della influenza prevalente del virus malarico sopra i centri nervosi.* Sotto questa denominazione l'A. raccoglie altre forme di perniciosa (eclamptica, tetanica, delirante, diaforetica, ecc.). La malattia può decorrere senza febbre, o con febbre di vario grado ora intermittente, ora atipica. La incoscienza è ora completa, ora no. Dei riflessi il corneale è per lo più conservato. Il coma ora si stabilisce nel principio, ora nel decorso della malattia. Il tumore della milza non è grande. La chinina in ripetute dosi di gr. 1,5 non ha grande influenza nè sui fenomeni cerebrali, nè sull'andamento della temperatura (!?)

*
* *

Le ricerche pubblicate in questi ultimi anni intorno a questo gruppo di febbri hanno sopratutto per oggetto lo studio della biologia del parassita, in relazione collo svolgimento del tipo febbrile: ma le opinioni e le osservazioni dei varî autori sono in gran parte contraddittorie. Innanzi tutto queste febbri sono state designate in vario modo o dal punto di vista dell'andamento clinico o da quello della specie o varietà parassitaria, che le produce; così sono state dette: « *febbri date dall'emotozoo falciforme, febbri irregolari, febbri intermittenti a tipo incostante* (*Golgi*) ».

Queste denominazioni racchiudono tutte, secondo noi, un concetto erroneo, così intorno all'andamento clinico di queste febbri, come intorno alla biologia del parassita, che le produce. Ecco, infatti, quali sarebbero, secondo i varii ricercatori, i caratteri clinici di queste febbri: secondo il *Golgi* (1) appartengono a questa categoria molte febbri intermittenti a tipo incostante, e non solo le febbri intermittenti a lunghi intervalli, ma anche molte febbri ad intervalli brevi e ben anco talune quotidiane e perfino delle subcontinue e delle quotidiane subentranti. *Canalis* (2) segue l'opinione del *Golgi*: le febbri di questo gruppo sono per lo più irregolari, quotidiane, subcontinue, subentranti, a lungo intervallo. Anche *Anlolisei* ed *Angelini* confessano di non aver potuto vedere in queste febbri un ritmo evidente: « questa varietà parassitaria (essi dicono) dà luogo ad un andamento febbrile tanto svariato, che da nessuna delle nostre tabelle termografiche si può dedurre, quanto tempo impieghi il parassita per giungere dalla fase iniziale di ameba alla fase finale di sporulazione: non si osserva un

(1) Arch. per le scienze mediche, 1890.
(2) Arch. per le scienze mediche, 1890.

andamento ritmico della febbre ». *Sakharoff* (1) recentemente descrive un parassita « *delle febbri malariche irregolari* », credendo di descrivere una nuova varietá del parassita malarico; ma si tratta evidentemente dello stesso parassita, già studiato in Roma, come è manifesto per la descrizione e per le immagini fotografiche che illustrano quella; e queste febbri, che egli chiama irregolari, sono le stesse febbri già descritte e delimitate in un gruppo, qui, col nome di febbri estivo-autunnali.

In tutte queste ricerche domina dunque il concetto della irregolarità di queste febbri e rispettivamente della incostanza, con cui si compirebbe il ciclo di sviluppo del parassita, che le produce. Soltanto *Marchiafava* e *Celli*, così nella nota preventiva, come nel lavoro esteso su questo gruppo di febbri, che essi per primi hanno nettamente delimitato, non si accostano a questo concetto, ma, pur riconoscendo, che queste febbri non sono nettamento periodiche, descrivono in esse il tipo quotidiano, distinto per la tendenza degli accessi a prolungarsi ed a ravvicinarsi, onde qualche volta la febbre veramente continua; e in rapporto all'accesso descrivono il ciclo biologico del parassita.

Mentre tali concetti sono stati esposti intorno al tipo clinico di queste febbri, è naturale che anche fosse differente nei varii ricercatori il modo di considerare e di ricostruire il ciclo biologico del parassita, non potendosi scindere l'una cosa dall'altra: è naturale che chi crede le febbri irregolari o a lunghi intervalli, veda diversamente nella biologia del parassita di chi ne ha diverso concetto. Ma su ciò avremo occasione di ritornare.

L'esistenza di tali opinioni contraddittorie ci ha persuasi della opportunità di una nuova serie di osservazioni, dirette a stabilire il tipo o i tipi clinici fondamentali di queste febbri, e partendo da questi, la genesi delle febbri complesse subcontinue, subentranti, ecc., e insieme ricercare il ciclo di vita del parassita parallelamente al decorso clinico, questi due ordini di ricerche non potendosi in nessun modo separare, ma dovendo necessariamente andare di pari passo. Era infatti nella nostra convinzione, che la irregolarità in questo gruppo di febbri fosse solo apparente, fosse soltanto alla superficie, e celasse una regolarità difficile a riconoscere.

Potremmo aggiungere agli autori già citati ciò che è stato pubblicato da altri molti scrittori: se non che ci pare inutile rife-

---

(1) *Recherches sur le parassite des fièvres irregulières.* Annales de l'Institut Pasteur, N. 7, 1891.

rire i risultati di osservazioni, in gran parte non originali, o differenti, da quelle che abbiamo già riferite, soltanto nel modo di aggruppamento dei fatti, nella classificazione delle febbri ecc.

Ci pare che da questa lunga esposizione, e sopra tutto dal raffronto tra ciò che è stato scritto da scrittori, anche recenti, intorno alle febbri malariche gravi e specialmente sulle subcontinue (o remittenti o continue), senza la guida dell'esame del sangue, e ciò che è stato osservato da quelli che si sono occupati non solo del decorso clinico ma anche del reperto parassitario e della biologia del parassita, risulti il fatto, che le ricerche analitiche più recenti rappresentano sovra tutto un lavoro di delimitazione e di eliminazione. Fino a non molto tempo fa si aveva diritto di ripetere con Dutroulau, « questi febbri sono un caos. » Ma quei tipi clinici di febbre subcontinua o remittente, come si voglia dire, che si scostavano tanto dalle forme comuni di febbre malarica pel decorso, pel modo di comportarsi rispetto ai sali di chinina ecc., come la subcontinua, quale la descrive *Colin*, le febbri così dette tifomalariche, la remittente adinamica di *Sternberg*, molte delle remittenti di *Schellong* ecc., queste forme cliniche non figurano più nelle descrizioni recenti di quelli, per cui l'esame del sangue è stata una guida sicura. Il progresso moderno ha consistito dunque essenzialmente non nell'ampliare i quadri clinici della malaria, ma nell'eliminare — colla guida dell'esame del sangue — tutte quelle forme, che l'insufficienza dei mezzi diagnostici condusse molti scrittori e conduce tuttora autori recenti a mettere sul conto di questa infezione.

Veniamo ora ad esporre i risultati delle nostre osservazioni sul decorso clinico e sopra i parassiti delle febbri estivo-autunnali, le quali, secondo il tipo, noi distinguiamo in quotidiana e terzana. (1)

Febbre quotidiana.

La quotidiana estiva, che distinguiamo dalle quotidiane di origine terzanaria e quartanaria, di cui già abbiamo parlato, può essere regolarissima, in modo che gli accessi si rassomiglino tra loro per l'ora dell'invasione, per la durata, per l'altezza della temperatura, pei sintomi che li accompagnano. Nella quotidiana ti-

---

(1) Ringraziamo vivamente il dott. A. Ballori, che ci ha dato ospitalità nell'Ospedale di S. Spirito, ed il dott. Giulio Bastianelli, che ci ha permesso, di usufruire pei nostri studi, dei malati del suo servizio.

pica l'attacco suol esser breve, della durata di 6 o 8 ore, raramente di 12 ore, ed è fatto da una sola elevazione di temperatura, senza oscillazioni notevoli: spesso è preceduto da una leggera elevazione di temperatura poco sopra ai 37°. L'elevazione suol esser più rapida e brusca, che non la caduta della febbre: nella defervescenza la temperatura, come è noto, si abbassa molto, in genere fino ai 36°, ed anche più. (Vedi tavola 3ª tracciato 1°).

La quotidiana estiva può essere una febbre mitissima, ed anche guarire spontaneamente: può essere perniciosa. Delle perniciose e delle subcontinue ci occuperemo in seguito. Quanto alle forme mitissime, di rado esse presentano una curva perfettamente regolare: gli attacchi per lo più sono ritardanti, ed anche di qualche ora, ed attenuandosi, divengono semplici rialzi di temperatura. Quando la febbre si aggrava, gli attacchi, invece, si avvicinano, e si prolungano tanto da congiungersi: nei casi, in cui gli attacchi si prolungano, compaiono nella curva delle oscillazioni, che sono però di poca importanza.

La guarigione spontanea avviene per lo più in seguito all'attenuarsi degli attacchi, che si può fare gradatamente e regolarmente; perchè non sempre queste infezioni mitissime sono, come abbiamo notato, irregolari. Si vedono in alcuni casi le apiressie prolungarsi, gli attacchi farsi più brevi, le elevazioni meno accentuate: l'acme però delle elevazioni può avvenire tutti i giorni nella stessa ora o quasi.

Ma gli attacchi possono cessare spontaneamente, anche quando, per il loro prolungarsi e congiungersi, parrebbe che la febbre tendesse ad aggravarsi: ciò che ha riscontro con quel che accade talora di vedere nella comune terzana: anche in questa la guarigione spontanea può avvenire dopo un attacco grave terminale.

La ragione più frequente per cui la quotidiana perde l'andamento perfettamente regolare, sta nel fatto che le apiressie, come spesso avviene, sono incomplete, non raggiungendo che il 37.6 e 37.8: in secondo luogo nel fatto, che gli accessi hanno tendenza a prolungarsi, o ad anticipare, o a ritardare.

Un andamento, tendente alla subcontinuità per accessi prolungati e congiungentisi, si può anche avere dopo l'amministrazione della chinina: vi sono casi nei quali, sebbene l'infezione sia mite e, corrispondentemente, il reperto parassitario scarsissimo, pure gli attacchi sono prolungati, le apiressie incomplete, ed anche la resistenza all'azione della chinina notevole: il fatto dunque del prolungarsi e congiungersi degli attacchi, è per lo più, ma non sempre, segno di gravezza. Al contrario anche nei casi, nei quali gli

attacchi sono ben distinti e regolari, l'infezione può ad un tratto aggravarsi, anche malgrado l'azione della chinina.

La febbre quotidiana dà origine a febbri subcontinue, nel maggior numero dei casi, pel prolungarsi e congiungersi degli accessi: il tipo quotidiano nelle curve di questi casi può restare nettamente riconoscibile, perchè l'acme della febbre avviene tutti i giorni presso a poco nelle medesime ore.

Il tipo quotidiano suole essere meno netto e regolare nelle infezioni primitive, che non nelle recidive. In queste il tipo quotidiano si conserva o netto od oscurato per una delle modificazioni già notate: ma non di rado la febbre è subcontinua nella infezione primitiva, e intermittente quotidiana nella recidiva o nella ricaduta.

***

La *quotidiana è una febbre legata allo sviluppo di un' ameba, della quale il ciclo di vita si compie intorno alle 24 ore.* Il reperto del sangue nella quotidiana è quale è stato descritto recentemente da *Marchiafava* e *Celli*, ed alla loro descrizione noi ci riferiamo.

L'esame del sangue eseguito a febbre elevata, durante l'accesso, dimostra la presenza di un numero maggiore o minore di globuli rossi, contenenti uno o più plasmodi, con movimento ameboide vivacissimo. Lo stesso reperto si ha nel periodo del sudore e nelle prime ore dell'apiressia. Accanto alle forme in movimento, le quali, in brevi istanti, si vedono prendere successivamente le forme più bizzarre, se ne vedono altre immobili discoidi o anulari. Le forme discoidi si presentano come corpicciuoli ialini, di aspetto più diafano al centro che alla periferia. Le forme anulari, racchiudenti una particella di globulo rosso nel loro interno, hanno un aspetto splendente, come se fossero formate da una massa protoplasmatica più compatta, che non le prime. Da questa forma anulare, come dalla discoide, il parassita può ritornare ai movimenti ameboidi, o anche mostrare semplici movimenti di espansione e di contrazione. Le forme in movimento ameboide non oltrepassano mai coi loro pseudopodi il bordo del globulo rosso, nel quale si vedono come nuotare, approfondandosi più o meno nella sostanza di questo, in modo da apparire, nei varii momenti, più o meno accessibili alla vista.

Durante l'apiressia, i plasmodi si modificano, sviluppandosi e pigmentandosi, mentre la loro mobilità tende a diminuire. Si trasformano così in corpicciuoli, dotati di torpido movimento, con granuli finissimi di pigmento alla periferia, a vedere i quali talora è

necessaria un' attenta osservazione; o in forme immobili, egualmente piccole, contenenti una o più particelle emoglobiniche, che durante l'osservazione, si posson vedere dividersi in granuli e annerire. In seguito il pigmento, da prima periferico, si raduna al centro del corpo parassitario in un piccolo blocco o in un accumulo di granuli. Queste forme con pigmento centrale (o anche raccolto in un punto eccentrico della loro massa) sono più grandi delle forme precedenti, rotonde e immobili; e qualche volta intorno ad esse si vede accumularsi tutta la emoglobina residuale del globulo rosso, rimanendo scolorata la parte periferica di questo.

Mentre il parassita così si sviluppa, molti dei globuli rossi che lo contengono, si alterano profondamente, si raggrinzano, si rimpiccoliscono (fino ad un terzo del volume normale), e prendono un colore simile a quello dell'ottone vecchio (globuli rossi detti, per brevità, ottonati, da *Marchiafava* e *Celli*): questa alterazione può essere interpretata come una necrosi acuta del globulo secondaria all' invasione dell'ameba.

Quando nel sangue si trovano le ultime forme descritte, si può pronosticare con sicurezza l' imminenza del nuovo attacco, il quale *coincide colla maturazione di una generazione parassitaria.* In fatti, sebbene nel sangue del dito non si trovino se non molto di rado forme di scissione, dalla presenza in questo di forme adulte (plasmodi con granuli di pigmento, e corpicciuoli con pigmento raccolto al centro) si può indurre con certezza, che *la scissione sta per avvenir e negli organi interni.* Questa legge è dimostrata dall'esame del sangue tolto in vita dalla milza, e dall'esame del contenuto parassitario dei varii organi nei casi d' infezione perniciosa.

Le forme che precedono la scissione sono i corpicciuoli descritti con pigmento centrale o raccolto eccentricamente in un piccolo blocco o in un accumulo di granuli, talora in vivace movimento oscillatorio. Intorno a questi la massa del parassita si divide, per un processo analogo a quello della quartana e della terzana, in numerose sporule ovoidi o rotonde, dando luogo alle forme disegnate nelle figure. (V. tav. 1.ª fig 50-55).

Molto di rado, in casi di perniciosa, la scissione avviene precocemente, prima cioè che il parassita si sia pigmentato, come noi abbiamo visto specialmente nei capillari del cervello e qualche volta anche nel sangue del dito.

Quando l'accesso è iniziato, allora si ritornano a vedere nel sangue i giovani plasmodi senza pigmento, i quali aumentano di numero durante l'accesso, e ricominciano il ciclo di vita descritto.

Questo ciclo di vita dell'ameba si potrebbe chiamare *ciclo pirogeno*, perchè è direttamente legato allo svolgersi ed al succedersi degli attacchi febbrili: le forme di questo ciclo scompaiono, quando per l'amministrazione della chinina, cessa la febbre; ricompaiono nella recidiva. Ma alla stessa varietà parassitaria appartengono altre forme, la cui apparizione non si trova in diretta relazione col prodursi di attacchi febbrili, che non scompaiono — se non lentamente — per l'azione della chinina, che persistono nell'apiressia: sono le forme appartenenti al gruppo dei corpi semilunari di *Laveran* (corpi fusati, ovoidi, veramente semilunari, rotondi, flagellati), sui quali ci riserviamo in seguito di ritornare dopo aver esposto il ciclo di vita dell'ameba, quale si osserva nella terzana estivo-autunnale. (1)

***

Il ciclo pirogeno dell'ameba si compie regolarmente, come abbiamo descritto, nella quotidiana tipica. Vogliamo richiamare l'attenzione sul fatto, che in questa non vi suole essere nessun momento nel decorso clinico, nel quale il reperto sia negativo (come può avvenire nella terzana estiva): sull'inizio dell'attacco il reperto, come abbiamo detto, è fatto dalle forme adulte (plasmodi con pigmento in fini granuli alla periferia o al centro, forme simili in globuli ottonati); ma prima che queste forme siano del tutto scomparse, appare già nel sangue — sul principio dell'attacco — la nuova generazione (plasmodi ameboidi senza pigmento), mentre nella terzana estiva le forme giovani sogliono mostrarsi soltanto, come vedremo, ad attacco innoltrato.

Quando il decorso della febbre si allontana dalla forma tipica, allora riesce più difficile seguire le forme parassitarie nel loro ciclo.

Così, se la quotidiana tende ad irregolarizzarsi per l'anticipazione o il ritardo degli accessi, il reperto del sangue si fa più complesso. In ogni momento del decorso febbrile si trovano parassiti in vario grado di sviluppo: però prevalgono di gran lunga quelle forme parassitarie, che si trovano nel momento di sviluppo corrispondente alla fase dell'accesso, cioè alcune ore prima e sull'inizio dell'accesso i plasmodi con granuli di pigmento in globuli rossi normali o ottonati, ad eccesso inoltrato i giovani plasmodi

---

(1) Parleremo in seguito anche dell'azione della chinina su questa varietà di ameba, ed esporremo minutamente i caratteri, che permettono di fare la diagnosi differenziale tra questa e le altre varietà parassitarie.

senza pigmento... ecc. Un gruppo di parassiti, relativamente in scarso numero, che si trovano un pò in ritardo o un pò avanzati nell'accrescimento, determinano le irregolarità della curva.

Quando gli attacchi si prolungano anche fino a togliere ogni apiressia intermedia, il reperto per la successione delle forme è simile a quello che si osserva nella quotidiana tipica: perchè, anche in questo caso, vi può essere nel sangue una sola generazione parassitaria.

Abbiamo detto, che nella quotidiana non si suole avere nessun momento nel decorso della malattia, nel quale il reperto sia negativo, come può avvenire nella terzana. Fanno eccezione le quotidiane mitissime, nelle quali il reperto può essere estremamente scarso, ed in alcuni casi anche per lunghi intervalli, ad es. 24 ore, completamente negativo. Anche però nei periodi, nei quali non si trovano parassiti, puo avvenire che si veggano scarsissimi *globuli bianchi pigmentati.*

Quando avviene la guarigione spontanea, i parassiti si vanno negli ultimi attacchi facendo rarissimi, e possono del tutto mancare negli ultimi attacchi abortivi. In altri casi — nelle stesse condizioni — le forme ameboidi sono sostituite dalle forme della fase semilunare.

∴

Ci pare inutile riferire in esteso degli esempi di quotidiana tipica; dovremmo riportare, per quel che riguarda il reperto parassitario, ciò che abbiamo detto avanti sul ciclo di vita dell'ameba: preferiamo riferire alcuni esempi di quotidiana irregolare. (Vedi tavola 3ª, tracciati 2°, 3° e 4°).

Os. 1° - Morani Felice, di anni 23 — Ha preso le febbri presso Salerno il 2 Agosto: gli durarono nove giorni senza interruzioni (?) — Dopo 7 od 8 giorni di apiressia ebbe di nuovo due giorni di febbre troncata colla chinina: poi è stato apirettico sino ad ora La sera del giorno 7 è stato preso da cefalea, che è continuata nella notte: la mattina del giorno 8 si sentiva istupidito, nelle ore p. la febbre si fece alta; il mattino del 9 apiressia, grande debolezza.

9 Settembre — 4 p. 38.3 — 8 p. 40.2 — 12 p. 39.7 — 3 p. S — Discreto numero di pl. discoidi, anulari e mobili, in genere diafani — tutti con granulini periferici di pigm., parecchi in gl. ottonati.

4 p. S. Reperto c. s. + alcuni pl. s. p. mobilissimi, giovani.

10 Settembre — Nel mattino, l'infermo dice di sentirsi abbastanza bene.

4 a. T. 38.2 — 7 1/2 a. 37.6 — 12.38.4 — 4 p. 40.4 — 8 p. 37.7 — 12 p. 36.5.

9 a — S. scarsi pl. con gran. di pigm. discoidi, anulari e mobili — Scarsissime forme più giovani.

10 a S. Reperto c. s.

3 p. Vomito.

S. scarse forme giovani anulari s. p.

4 1/4 p. S — Numerosi pl. s. p. anulari, mobili e discoidi — Una forma di sporulazione libera — Gl. b pigm.

5 1/2 p. *Bim. ch. gr. 1,5* In.

11 Settembre — 4 a. T. 36 — 7 1/2 a. 36.2 — 12 m. 36.6 — 4 p. 36.7 — 8 p. 37.8 — 12 p. 37.

8 a. Benessere — *Solf. ch. gr. 1 po.*

8 3/4 a. S. Parecchi pl. discoidi, anulari e mobili, s. pig. — Alcuni in gl. ottonati. Gl. b. pig.

12 Settembre — Ap. benessere.

9 a. S — Scarsissimi pl. s. p. anulari

Alcuni gl. b. con granuli e blocchetti di pigm.

13 Settembre - Ap. completa.

S — Reperto negativo.

Il 14 e il 15 Settembre — Nulla di notevole.

16 Settembre — All'una pom. circa, malessere, poi leggero brivido e di breve durata. La T. si eleva rapidamente.

3 p. T. 40° - 4 p. 39 8 — 8 p. 39.2 — 12 p. 38.5.

S — Parecchi pl. senza pig. discoidi, anulari e mobili.

17 Settembre — 4 a. T. 37.6 — 7 a. 38° — 10 a. 37.9 — 12.38.3 4 p. 39.3 — 8 p. 40.4 — 12.39.5.

8 1/2 a. S - Discreto numero di plasm. discoidi, anulari e mobili con granuli di pigm. Alcuni pl. s. pig.

9 1/2 a. S. Idem.

3 1/2 p. Parecchi pl. s. pig. — ancora alcuni con granuli di pigm., la maggior parte in gl. ottonati.

18 Settembre — 4 a. T. 38 — 7 a. 38.4 — 8 1[2 a. 38.5. — 10 1/2 a. 38.8 — 12 m. 39 — 4 p. 40.4 — 8 p. 39.7. — 12 p. 38.6

8 1/2 a. S — Scarsissimi pl. anulari piuttosto piccoli con granuli di pigm.

10 1/2 a. S. Idem

3 1/2 p. S – Parecchi pl. s. pigm. Scarsi gl. b. con blocchetti di pigm.

5 p. *Solf. ch. gr. 2 p. o.*

19 Settembre — Benessere.

Solf. ch gr. 1 p. o.

9 1/2 a. S — Parecchi pl. s. p., anche forme mobili.

20 Settembre — 9 a. *Solf. ch. gr. 1 p. o.*
S — Scarsissime semilune adulte e corpi ovoidi.
L'infermo si rimette in forze rapidamente.

È un caso di febbre quotidiana, nel quale così nella prima infezione come nella ricaduta si osserva lo stesso tipo febbrile. La ricaduta avviene 4 giorni dopo che è stata sospesa l'amministrazione della chinina. Gli accessi quotidiani si prolungano in modo che la massima diminuzione di temperatura tra 2 attacchi oscilla intorno ai 38°: è *un caso di quotidiana subentrante per prolungamento degli accessi.*

Os. 2ª - Nanni Domenico, di anni 24, robusto, ha avuto febbri malariche per quasi un anno: sta bene dal settembre 90. Venti giorni fa, fu preso da febbri presso Fiumicino, che durarono 4 o 5 giorni; è stato poi Apiretico fino alla notte scorsa, in cui la febbre è cominciata senza brivido.

Milza debordante.

30 Agosto 91. — 4 1/2 p. T. 40. — 8 p. 38. 4. —12 p. 39°. L'infermo si lagna di dolori muscolari alle sure e al dorso: i muscoli del polpaccio sono dolenti alla pressione.

4. p. S. — Discreto numero di pl. s. p. discoidi, anulari e mobilissimi: alcuni con gran. finissimi di pigm.

5 p. S. Idem.

31 Agosto. — 4 a. T. 36. 4. — 8 1/2 a 37°. — 12 a. 37. 4 — 4 p. 39.1. — 8 p. 38.1. — 12 p. 37.2.

8 1/2 a. S. — Scarsi pl. discoidi e anulari con granulini di pigm.

9 3/4. — S. Idem.

3 1/2 p. — La temperatura si è elevata da mezzogiorno senza brivido.

S. — Parecchi pl. s. p. anulari e discoidi giovanissimi. — Scarsissimi pl. pig. in gl. ottonati.

1 Settembre. — 8 a. T. 37. — 12 m. 36.8. — 4 p. 38. — 8 p. 38.3 12 p. 36.8.

9 a. Benessere.

S. Scarsi pl. anulari con gran. di pigmento.

Scarsissimi gl. b. pigm.

4 p. S. Idem. — Alcuni gl. b. contengono blocchetti di pigm.

2 Settembre. — Nel mattino reperto del sangue negativo.

5 p. Scarsissimi pl. anulari giovanissimi.

Una forma con gran. di pigm. in gl. ottonato.

Nella notte ha febbre alta.

3 Settembre. — Nelle prime ore del mattino la temperatura si abbassa fino ai 37. — Si eleva di nuovo dopo il mezzogiorno.

9 a. S. Scarsi pl. discoidi e annlari con gran. di pigm. in gl. rossi di aspetto normale.

3 1/4 p. S. Reperto c. s. ma scarsissimo: (una sola forma in un preparato).

4 p. S. in un prep. una sola forma anulare giovane s. p.

5 p. S. Aumentati i pl. s. p., ma sempre molto scarsi.

4 Settembre. — Il mattino è Ap.

Esame del sangue negativo.

Ha un breve e leggero attacco febbrile la sera e la notte.

5 Settembre. — Si sente bene. — Ha leggere oscillaz. della temp. nella giornata.

Nel sangue scarsis. pl. pigm.

6 Settembre. — 4 a T. 37. — 7 1/2 a. 37 2 — 12 m. 38 4. — 4. p. 40. — 8 p. 39. — 12. p. 38. 3.

Nell'acme della febbre si trovano scarsissimi pl. s. pl. discoidi, diafani, parecchi gl. b. pigm. Una forma semilunare.

7 Settembre. — 4 a. T. 37. 2. — 7 1/2 a. 36.7. — 12 m. 37.5 — 4 p 38.9. — 8 p. 39. — 12 p. 38.6.

8 a. Cefalea.

S. — Parecchi pl. discoidi anulari e lentamente mobili, generalmente s. p. piccoli.

Altri un pò più grossi pigm.

Scarse semilune e gl. b. pigm.

2 1/2 p. S Reperto c. s. ma notevolmente diminuito. Cefalea intensa.

4 p. S. Scarsissimi pl. pigm. in gl. ottonati. - Scarsissimi pl. s. p discoidi, diafani. — Scarse forme semilunari.

8 settembre. — 4 a. T. 39° — 7 1/2 a. 38.1 — 12 m. 39.6 — 4 p. 39.8 — 8 p. 39° — 12 p. 37°.

8 1/2 a. Cefalea intensa.

Solf. ch. gr. 2 p. o.

9 1/2 a. S. scarsi pl. s. p. e con gran. di pig. finissimi, discoidi e anulari. Scarse semilune adulte.

3 p. Abbattimento.

S. scarsi pl. s. pig. e semilune adulte.

5 p. *Solf. ch. gr. 2* p. o.

9 settembre. È molto debole, apiret. S. scarsissimi pl. s. pg. in globuli ottonati. Corpi rotondi e semilnnari vacuolizzati, flagellati.

L'infermo seguita a prender chinina.

È un caso di quotidiana irregolare mitissima: gli accessi vanno, senza terapia, facendosi più miti per alcuni giorni, quindi si aggravano di nuovo. Corrispondentemente il reperto parassita-

rio da prima scarso, diviene scarsissimo, quindi negativo per un breve periodo di tempo. Negli ultimi due giorni la curva febbrile è continua pel prolungarsi e congiungersi degli attacchi quotidiani, malgrado l'amministrazione del rimedio. (Quotidiana continua per prolungamento e subentranza di accessi).

Os. 3ª - Abate Pietro, di anni 30. — Ha preso le febbri in Calabria il 2 Agosto: ebbe allora febbre continua per 3 giorni. Sedici giorni fa venne all' Ospedale colla recidiva (febbre quotidiana). Ora ha febbre quotidiana da 5 giorni, con brivido per lo più tra le 4 e le 5 p. Nei primi attacchi e nella prima recidiva non ha mai avuto brividi.

8 settembre. — 4 p. T. 40°. — 8 p. 39° — 12 p. 38 5. = 3 p. S parecchi pl. s. pig. discoidi, anulari, bastonciniformi e mobili.

9 settembre. — 4 a. T. 38. 2 — 7 a. 37. 1 — 12 m. 39° — 4 p. 40°. 1 — 8 p. 39. 7 — 12 p. 36°.

8 1/2 a. S. Discreto numero di pl. discoidi e anulari con gran di pig.

Scarsissime forme più giovani.

Scarsiss. gl. b. con granuli di pigm.

10 a. S. Idem + pl. con gran. di pigm. in gl. ottonati.

11 a. S. Idem. — Sembrano aumentati i gl. r. ottonati.

3 1/2 p. Scarsi pl. s. p. discoidi, anulari e mobili.

4 1/4 p. Parecchi pl. s. p. mobili, anulari, discoidi di varia grandezza

Gl. b. con blocchetti di pigm.

10 settembre — 4 a. T. 37. 7 — 7 1/2 a. 37. 6 — 12 m. 37.9 — 4 p. 39.5 — 8 p. 39° — 12 p. 38. 2.

Nel mattino l'infermo si sente bene.

9 a. S. parecchi pl. discoidi e anulari con granuli di pigm., alcuni mobili: forme, in genere, piuttosto piccole.

Alcune sono in gl. r. ottonati.

(Alcuni pl. sembrano non pigmentati).

10 1/2 a. S. Reperto c. s.

3 p. S. parecchi pl. anulari e mobilissimi senza pig., alcune forme discoidi con contorno oscuro: scarsissime con granulini pigmentari.

11 Settembre — 4 a. 37.6 — 7 a. 37.7 — 12. m. 40.3 — 4 p. 39.3 — 8 p. 36.5 — 12 p. 37.2.

8 3/4 a. S. Discreto numero di pl. s. p. anulari, discoidi e mobili.

Plasmodi discoidi con gran. di pig., più grossi dei primi: forme anulari e mobili pig., in minor numero. Nell' insieme son più numerose le forme grosse pigm. delle forme s. p.

Dalle 9 1/2 a. alle 12 m. circa, brivido — 10.40 a. S. pl s. p. piccoli, mobili, pochi anulari, alcuni in gl. r. ottonati.

Pl. anulari e discoidi più grossi pigm.

2 1/2 p. S. Numerosi pl. s. p. discoidi, anulari e mobili: scarsi con fini gran. di pig. Vi sono anche alcuni pl. s. p. piuttosto grossi.

Scarsi gl. b. pigm.

4 p. S. Reperto c. s. + scarsissime forme semilunari.

5 p. *Bim. ch. gr.* 1,50 In.

12 Settembre — Ap. L'imfermo si sente bene.

9 a. S. parecchi pl. s. p. anche forme mobili — alcuni in gl. ottonati.

Scarsi pl. pigm.

L'infermo ha leggere elevazioni di temp. nella notte del 12 e 13, il 14 è del tutto apirettico, il 15 Settembre verso mezzogiorno è preso da brivido e febbre alta. Nell'acme della febbre verso le 3 p. si trovano nel sangue pl. s. p. scarsi, gl. b. pigm. e semilune.

6 p. *Solf. ch. gr. 2 p. o.*

La febbre cessa nella notte.

L'infermo seguita a prendere chinino nei giorni seguenti; guarisce rapidamente.

È un esempio di febbre quotidiana irregolare, essendo gli attacchi diversi per la gravezza, e anticipando, ad esempio il 3°, di poche ore. Tra i primi attacchi non si ha intervallo di apiressia completa pel prolungarsi degli accessi e anche per l'anticipare della nuova febbre (ad esempio il 3° attacco rispetto al 2°). All'amministrazione della chinina in una sola volta, segue la ricaduta dopo 3 giorni, nei quali si osservano attacchi abortivi. Il reperto parassitario è piuttosto complesso, poichè si trovano sempre le forme di una sola generazione prevalenti, ma spesso con queste minor numero di altre un po' avanzate o ritardanti nello sviluppo.

La terzana estivo-autunnale.

Il tipo terzanario estivo-autunnale si differenzia dalla terzana mite o primaverile non solo per la varietà parassitaria ma anche pel decorso clinico, per la curva termografica, per la tendenza all'aggravarsi, al ravvicinarsi e congiungersi degli accessi, in modo che si ha in alcuni casi una curva febbrile continua. Nei casi più semplici e più nettamente periodici i caratteri della curva febbrile sono i seguenti: la febbre comincia, come è noto in tutte le febbri malariche, con una elevazione brusca che di solito raggiunge o supera i 40°; segue un periodo di oscillazioni della

curva termica, che possono superare i limiti di un grado; di tali oscillazioni la più importante è quella, che precede la crisi (*elevazione precritica*), in cui la temperatura suole raggiungere la massima altezza, ed a cui, di regola, precede un abbassamento notevole della febbre, accompagnato da un transitorio miglioramento di tutti i sintomi. In alcuni casi questa diminuzione della febbre, che prenunzia l' elevazione terminale, è così notevole da far credere alla vera crisi, a chi non conosca questo modo caratteristico di comportarsi della febbre, nella terzana estiva (*pseudocrisi*). Distinguiamo quindi l' *invasione febbrile*, *un periodo di stato febbrile*, con oscillazioni qualche volta notevoli della temperatura, *una pseudocrisi*, *l'elevazione precritica*, *la crisi*. Tutto l'accesso suol essere lunghissimo; supera di regola le 24 ore, può durare 36-40 ore, in modo che l' apiressia tra due attacchi non essendo che di 8-10 ore, e perdurando in essa la cefalea, l'abbattimento, i disturbi gastrici ed intestinali, i malati credono ed asseriscono, la febbre essere stata continua. Questo nei casi tipicamente regolari, nei quali la regolarità può esser tale, che le curve di due attacchi successivi siano identiche per l'ora dell' invasione, per le oscillazioni del periodo di stato, pei sintomi che accompagnano la febbre ecc. (Vedi tavola 3.ª).

Le differenze nella curva febbrile tra questa forma di terzana e la terzana comune risaltano al primo esame, e sono messe nettamente in evidenza dai nostri tracciati (V. tracciati 5. 6. 7. ecc.) Esse son tali che, attenendoci alla definizione classica della terzana, noi non potremmo dare questo nome alla curva febbrile descritta: infatti non vi è, nel giorno che intercede tra un attacco e l'altro, quella *perfecta integritas* che si trova spesso, ma non sempre (1), nel giorno di apiressia della terzana comune: gli attacchi si prolungano per gran parte del giorno, che sta tra l'inizio di un accesso e l'inizio dell'accesso seguente, in modo che manca tra due accessi il giorno di completa apiressia. Ma i singoli accessi cominciano ogni terzo giorno, come è carattere fondamentale del tipo terzanario, e si prolungano nel giorno seguente: la terzana estivo-autunnale è dunque non altro che una terzana ad accessi prolungati.

---

(1) Secondo Antolisei, non è cosa facile trovare un caso di terzana (primaverile) *pura*, cioè senza nessun movimento termico nel giorno di apiressia: Antolisei ricorda, a questo proposito, che tra i moltissimi casi di terzana, di cui furono raccolte le tabelle, colla temperatura ogni tre ore, nella Clinica Medica, solo quattro o cinque erano di terzana pura. *Sull'ematozoo della Terzana — Riforma Med. Gennaio 1890.*

Un'altra osservazione. La curva che abbiamo descritta si può dire tipica della terzana estiva, perchè si trova, colle modalità notate, nei casi, che pel decorso clinico e per la regolare successione delle forme parassitarie nel sangue, si possono considerare come i più semplici. Può avvenire però, che anche nella terzana comune si abbia una curva simile, però in condizioni speciali e soltanto in via eccezionale. Così ci è occorso di vedere una terzana doppia di primavera, nella quale i due attacchi, in luogo di seguirsi, come avviene per lo più, ad una distanza di tempo di circa 24 ore o non di molte ore maggiore o minore, si erano così ravvicinati da fondersi incompletamente, dando una curva simile a quella di un attacco prolungato con due forti elevazioni rappresentanti ciascuna un attacco terzanario. Ma in questo caso la forma di attacco prolungato risultava dalla fusione di due attacchi, e corrispondeva alla maturazione di due generazioni parassitarie moltiplicantisi coll'intervallo di poche ore : mentre al contrario la curva della terzana estiva rappresenta un attacco solo, e corrisponde alla maturazione di una sola generazione parassitaria, come noi abbiamo stabilito (1). Possiamo dunque affermare, che *la curva descritta è tipica per la terzana estiva.*

I casi nei quali l'attacco si svolge nel modo tipico descritto con le varie elevazioni notate sono spesso gravi : l' aggravamento dei sintomi clinici suol coincidere con l'inizio dell'attacco e con l'elevazione precritica, ma, per lo più, l'ambascia, lo stato di agitazione e di abbattimento del malato, l'offuscarsi del sensorio sono massimi durante quest'ultima, e cessano solo incompletamente durante la breve apiressia seguente. La stessa curva però si può avere anche in infezioni miti, nelle quali si può osservare lo stesso attacco prolungato, l'elevazione precritica ecc. Dunque questa forma della curva termica, è legata allo sviluppo del parassita, non è legata necessariamente ad un andamento grave dell' infezione, sebbene nel massimo numero dei casi vi sia la tendenza all'aggravamento progressivo.

Nell'attacco tipico l'elevazione iniziale e l' elevazione precritica possono per intensità equivalersi : ma in altri casi, mentre l'elevazione iniziale raggiunge il grado ordinario, in queste febbri, di temperatura febbrile (40. - 40. 5), l'elevazione, precritica può toccare

---

(1) V. Nota preliminare - Rif. Med. N. 217 - 1891

l' iperpiressia (ad es. 41. 5 ed anche 42 « temperatura ascellare »). Quando l'elevazione precritica è così elevata può esser preceduta da senso di freddo o anche da brivido, mentre la pseudocrisi che la precede, può avvenire con sudore per lo più modico.

La forma dell'attacco e la curva complessiva risultante dal succedersi degli attacchi può variare, nella terzana estiva, in molte maniere. Così può mancare od essere appena accentuata l' elevazione iniziale, in modo da perdere la propria individualità, fondendosi con l'insieme della curva febbrile: nello stesso modo può mancare ed essere appena accentuata l' elevazione precritica in modo che la curva dell' attacco, per lo scomparire delle varie oscillazioni, tende ad essere continua, specialmente quando l'attacco è relativamente breve. Di più : l'abbassamento di temperatura, che segue all'elevazione iniziale, può essere così notevole da raggiungere quasi l'apiressia ; per lo più, però, la temperatura supera i 38. In questi casi l'individualità dell'attacco va quasi perduta : pare di aver a fare con due attacchi, mentre se ne ha uno solo, come dimostra lo studio del ciclo di vita parassitario. Tale fatto si osserva specialmente nelle terzane estive molto miti, che occorrono, come abbiamo già notato, di rado. In questi casi le oscillazioni di temperatura durante gli attacchi sogliono esser molto accentuate, in modo che l'individualità dell'accesso quasi si perde: a prima giunta la curva pare costituita da attacchi quotidiani, ravvicinati a due a due : ma, mentre il reperto del sangue dimostra nettamente l'origine terzanaria di questa curva irregolare, all' esame della curva l'origine terzanaria si manifesta per ciò, che ogni terzo giorno si ha un 'apiressia completa, mentre nel giorno intermedio la temperatura raggiunge appena e per poco i 37. o resta alquanto al di sopra. Malgrado questa accentuata pseudocrisi, l'individualità dell' accesso resta ancora perfettamente riconoscibile.

A questo tipo febbrile appartengono, come abbiamo già notato, gli attacchi prolungati, i quali si possono osservare anche quando, durante l'attacco, si amministri generosamente il chinino. A questi attacchi prolungati ed, in secondo luogo, all'anticipazione degli attacchi va congiunta, per lo più, la gravità della forma. L'anticipazione può essere anche di circa 8-10 ore, in modo che l'apiressia intermedia può essere brevissima, ma, sebbene breve, completa. Ma non è sempre così : il prolungarsi e la tendenza a fondersi degli accessi non son fatti necessariamente congiunti con l'andamento pernicioso, vi sono anzi forme miti d'infezione con curve di attacchi poco elevati, ma protratti. E neppure l'anticipazione degli attacchi coincide sempre con l'aggravarsi dell'infezione, specialmente quando

l'anticipazione è di poche ore, e gli accessi anticipanti non sono insieme notevolmente prolungati.

Risulta da tutto ciò, che non solo nelle forme gravi (subcontinue, perniciose) la curva termica può essere irregolare per l'anticipare o il prolungarsi e il fondersi degli accessi, ma anche nelle infezioni di media gravezza. In queste, come nelle prime, si possono trovare nella stessa curva attacchi prolungati, o anticipanti, leggere elevazioni di temperatura interposte tra i singoli accessi, in modo che l'interpretazione delle curve diviene difficilissima e qualche volta impossibile. Ma il reperto del sangue dimostra il ciclo di vita del parassita terzanario, e dà ragione, come vedremo, delle irregolarità.

Vi è una serie di ragioni oltre quelle desunte dall'esame del sangue, di cui parleremo, le quali inducono a ricondurre le curve irregolari al tipo della terzana estiva. La curva complessa o con attacchi separati da apiressie incomplete si osserva spesso nelle infezioni primitive (1): mentre spesso avviene, che la febbre si mostri regolare e tipica nella recidiva, nella quale è degno di nota, che il primo attacco non di rado si allontana dal tipo, mostrandosi più breve e constando di una sola elevazione di temperatura, a cui succede immediatamente la crisi: ma a questo breve attacco iniziale seguono accessi con curva tipica. Lo stesso fatto si osserva, non di rado, nella ricaduta: tanto in questa, come nella recidiva, la febbre suole cominciare con alcuni attacchi tipici, dopo i quali spesso ritorna a complicarsi per una delle modificazioni già notate. In secondo luogo, una curva febbrile con attacchi prolungati e separati solo da incomplete apiressie, può divenire regolare, e gli attacchi mostrarsi bene individualizzati dopo l'amministrazione di una certa dose di chinina, purchè questa non sia ripetuta e continuata.

In terzo luogo, l'esame di molti tracciati termoscopici dimostra, che esistono tutte le forme di passaggio tra l'attacco tipico e le curve irregolari delle forme gravi o quelle delle forme d'infezione

---

(1) È veramente interessante citare a questo riguardo le parole di Sydenham (SYDENHAM Op med. Sect. I., cap 2., cit. da PUCCINOTTI *opere mediche* — Milano 1856): *Cum praemature mense julio, intermittentes autumnales, ingrediuntur atque increbrescunt, non statim genuinum typum inducunt, quod intermittentibus vernis quidem solemne est, sed continuas febres ita per omnia imitantur, ut nisi castigatissimo utrasque examine trutinaveris, ab invicem discriminari non possint, et, retuso paulisper constitutionis impetu, et frenata vi, jam in typum regularem migrant* ecc.

mitissima, in modo da far ritenere che queste ultime si debbano ricondurre al tipo fondamentale della terzana estiva.

Riassumendo le cose dette sin qui, abbiamo, che la curva della terzana estiva può divenire complessa o irregolare o atipica, come si voglia dire, per varie maniere:

1.) per modificazioni nella curva dell'attacco;

2.) per modificazioni nelle successioni degli attacchi.

1.) Le principali modificazioni della curva dell'accesso sono le seguenti:

la mancanza di una netta elevazione iniziale, in modo che la curva sale in maniera progressiva e continua;

l'esagerazione della pseudocrisi, in modo che l'attacco tenda a perdere l'individualità propria;

il prolungamento dell'attacco, che va unito per lo più con una esagerazione delle oscillazioni termiche del periodo di stato;

la mancanza di una netta elevazione precritica.

2.) Le modificazioni nella successione degli accessi sono:

l'anticipazione degli accessi, che può avvenire così nelle forme gravi come nelle miti;

il ritardo, che può avvenire anche nelle infezioni gravi;

il prolungarsi dell'attacco, per cui l'apiressia si fa incompleta o quasi;

la presenza di leggere oscillazioni di temperatura durante il periodo, che dovrebbe essere di apiressia;

il raddoppiarsi degli attacchi (terzane estive doppie).

In terzo luogo le curve complesse o irregolari possono essere prodotte:

a) dalla presenza nel sangue di due varietà parassitarie (ad es infezione mista, estiva e primaverile);

b) dall'intervento di un'azione terapeutica (sali di chinina, bleu. di metilene, ecc.). Non bisogna però dimenticare, che l'azione della chinina può anche in alcuni casi, e vedremo in seguito per quale maniera, determinare la semplificazione di una curva irregolare o complessa.

*
* *

La *terzana estivo-autunnale è legata al ciclo di vita di un'ameba che si svolge intorno alle 48 ore.* Questo ciclo di vita si compie

in perfetta rispondenza col decorso clinico, come avviene per le altre varietà del parassita malarico: in modo che, se si esamina il sangue nell'acme dell'accesso, si trova il reperto costituito di piccole amebe senza pigmento, immobili, anulari o discoidi o fornite di pseudo-podi moventisi: avvicinandosi l'apiressia, l'ameba comincia a pigmentarsi nei margini, crescendo di volume: l'accrescimento continua durante l'apiressia, e si accentua la pigmentazione, mentre l'ameba si mantiene mobilissima, fino a che, prossima alla maturità, i movimenti si fanno più torpidi, e cessano del tutto; il volume in questo stadio può essere di un quarto fin quasi ad una metà del globulo rosso. Nel periodo di preparazione del nuovo accesso ha luogo, d'ordinario, una notevole diminuzione della quantità dei parassiti, nel sangue preso dal dito; e, mentre nel maggior numero dei malati si trovano molto di rado, e quasi soltanto nei casi gravi, le forme di scissione e quelle che precedono la scissione, si trovano invece numerose forme adulte racchiuse in globuli rossi raggrinzati, che hanno preso una tinta color ottone o oro vecchio (globuli rossi ottonati) e globuli bianchi con granuli o blocchi di pigmento, residui di forme adulte morte o di sporulazioni disgregate. Le forme, che precedono la scissione, sono rappresentate da corpicciuoli rotondi od ovoidi, grandi tra un quarto e una metà del globulo rosso, col pigmento raccolto al centro o un poco eccentricamente, in un piccolo blocco o in un accumulo di granuli moventisi: le forme di scissione hanno nell'insieme un volume variabile, che può raggiungere fino i due terzi del globulo rosso, e sono costituite da uno o due giri di spore (generalmente 10 o 12, di rado 15-16) disposte intorno al blocco centrale di pigmento. Nella terzana come nella quotidiana, la fase di riproduzione dell'ameba si compie preferibilmente in alcuni visceri, mentre seguitano per un certo tempo a circolare quelle forme adulte, la cui evoluzione si arresta. Segue da ciò, che difficilmente in uno stesso caso si può vedere svolgersi tutto il ciclo di vita del parassita, ma è necessario ricostruirlo con osservazioni fatte su numerosi malati, tenendo conto, anche, del reperto delle autopsie. — Al principio dell'accesso il reperto suol divenire scarsissimo, e in alcuni casi anche le forme parassitarie scompaiono del tutto, mentre la nuova generazione può tardare anche di alcune ore prima di mostrarsi dentro i globuli rossi invasi: quindi i giovani plasmodi senza pigmento vanno progressivamente aumentando di numero, di mano in mano che l'accesso si svolge, e ricominciano il ciclo descritto.

Per le cose dette sin qui, possiamo dunque distinguere nel ciclo

di vita di quest'ameba tre fasi, le quali passano l' una nell' altra per una serie di forme di passaggio, senza limiti netti.

La fase delle forme giovani è rappresentata da plasmodi ialini, sprovvisti di pigmento, di aspetto diafano, generalmente piuttosto grossi, del volume anche di un quinto od un quarto del globulo rosso: accanto ai quali, però, si possono trovare anche amebe piccolissime, non più grandi di un terzo dei primi. Queste forme, le quali, come nella quotidiana, possono prendere figura anulare e discoide o muoversi vivacemente, son contenute, per lo più, in globuli rossi di aspetto normale; però in alcuni globuli rossi l'emoglobina prende un colore più carico del normale, mentre il globulo tende a rimpiccolirsi. Questa fase di vita suole aver lunga durata e continuare per tutto o quasi tutto l' accesso. Quindi il contorno dell'ameba si fa alquanto oscuro, senza che nel margine così modificato si riesca, malgrado la più attenta osservazione, a riconoscere dei granuli di pigmento: o in altri casi, l'ameba include delle particelle di globulo rosso, nelle quali il colorito dell'emoglobina si va, sotto gli occhi dell'osservatore, modificando. Questi fatti precedono la fase pigmentata.

Questa fase è rappresentata da amebe grandi da un quarto a un terzo del globulo rosso, con granuli finissimi di pigmento disposti per lo più sul margine dell'ameba, ma qualche volta, anche sparso nel protoplasma del parassita. Non mancano forme di volume notevolmente minore delle precedenti. I granuli di pigmento, mentre per lo più sono immobili, possono anche mostrarsi mobili e oscillanti, come il pigmento nell'ameba della comune terzana, - specialmente nelle forme più grosse. L' ameba pigmentata può prendere le stesse forme che assume nella fase precedente: forma anulare, discoide e mobile. Le forme discoidi mostrano spesso un contorno come dentellato: le forme anulari sono grandi, di aspetto splendente, e capaci di facile ritorno al movimento: le forme mobili prendono spesso figure strane, come dentritiche. I globuli, che contengono l'ameba pigmentata, sono di volume e di aspetto normale: ma molto più spesso, che non quelli contenenti plasmodi giovani, si presentano di colorito più fosco del normale, tendente all'ottonato. E quando, come abbiamo notato, si avvicina la fine dell'apiressia e il nuovo accesso si prepara, questa alterazione del globulo rosso prosegue fino al raggrinzamento completo, mentre l'ameba pigmentata diviene immobile, e si arresta nell' accrescimento.

A questa fase succedono quelle modificazioni, per cui si prepara e si compie la scissione. Il pigmento, per un processo analogo a

quello, che si osserva nelle altre varietà di parassiti malarici, si raccoglie al centro o un po' eccentricamente in un gruppo di granuli, qualche volta mobili, oscillanti, i quali possono fondersi in un solo blocco a contorni nettissimi, o anche in due piccoli globetti. Il volume di questi corpi varia, come abbiamo detto, tra 1|4 ed 1|2 del globulo rosso, per lo più è di circa un terzo: si possono trovare anche forme più piccole, che noi abbiamo visto in due casi di terzana perniciosa. Il globulo rosso contenente questi corpiccioli di rado è di volume normale, per lo più è rimpiccolito, spesso è atrofico e di colore ottone vecchio.

Non in tutti i corpiccioli con pigmento centrale si compie la scissione. Molti sono inclusi insieme coi globuli rossi dalle cellule bianche: altri si vedono liberi nel plasma, ed in questi qualche volta si osserva un processo di vacuolizzazione, per cui, evidentemente, degenerano e muoiono.

Le forme nelle quali la scissione è compiuta, si trovano sempre in globuli rossi profondamente alterati: se ne vedono in globuli rossi raggrinzati e ottonati, in globuli rossi del tutto scolorati e raggrinzati, o libere nel plasma. L'insieme della forma di scissione per l'allontanamento delle spore è più voluminoso, che non i corrispondenti corpiccioli con pigmento centrale. (Vedi figure 1-45. Tav. 2ª)

*
* *

Questo ciclo di vita dell'ameba si compie in relazione colle varie fasi dell'accesso e colla successione degli accessi nel modo, come abbiamo descritto. Sono però degni di nota altri fatti, di cui ora ci occuperemo.

Abbiamo detto, che nelle prime ore dell'attacco febbrile le forme adulte vanno gradatamente diminuendo fino a scomparire, in modo che il reperto del sangue, per alcune ore, può esser negativo, fino al momento cioè in cui compare la nuova generazione.

Ma vi son casi, nei quali alcune forme adulte (grossi plasmodi pigmentati, corpi con pigmento centrale in globuli ottonati) si seguitano a vedere nel sangue durante gran parte dell'attacco febbrile: generalmente queste forme sono scarse, ma alcune volte (e questo suol accadere di preferenza nel decorso degli attacchi prolungati) le forme adulte pigmentate permangono nel sangue in numero notevole, e solo ad attacco molto inoltrato cedono lentamente il campo ai giovani plasmodi: in alcuni casi il fatto è così accentuato da far credere, che la maturazione delle forme parassitarie avvenga per gruppi durante l'accesso, in modo che alla

maturazione di ciascun gruppo (sporulazione) corrisponda una elevazione della temperatura, e alla sporulazione ritardata dell'ultimo gruppo la elevazione precritica.

Può anche avvenire, che alcune forme adulte ricompaiano nel sangue ad accesso inoltrato, mentre erano scomparse — dal sangue del dito — nelle prime ore dell'attacco. Nello stesso modo si possono comportare le forme, in cui è già iniziato il processo di scissione e i corpi già scissi; mentre nelle febbri di media gravezza e nelle miti, o non si trovano affatto, o si trovano scarsissimi e solo sul principio dell'attacco, e per lo più insieme colle forme meno avanzate nello sviluppo (amebe con granuli di pigmento alla periferia); nei casi gravi e specialmente negli attacchi prolungati si può continuare a vederne durante l'accesso ed anche fino all'elevazione precritica. Sempre però le forme di scissione, che si possono trovare nel sangue del dito ad attacco inoltrato, sono in numero estremamente scarso. Questo compiersi della maturazione o sporulazione dell'ameba in un periodo di tempo piuttosto lungo, in modo successivo e per gruppi, è probabilmente la causa precipua dell'attacco prolungato: in fatti noi vediamo nella quartana e nella terzana l'attacco, che è per lo più di breve durata, rinnovarsi nell'atto della riproduzione dell'ameba, la quale si compie in un breve periodo di tempo: negli attacchi prolungati invece della terzana estiva, spesso l'osservatore può accertarsi del fatto, che la riproduzione avviene non solo sul principio dell'accesso febbrile, ma seguita a prodursi ad accesso inoltrato, come abbiamo veduto. Se, come pare più che verosimile, nell'atto della riproduzione del parassita si libera nel sangue una certa quantità di materiale pirogeno, l'osservazione riferita dà ragione sufficiente dell'attacco prolungato.

La nuova generazione (plasmodi senza pigmento) compare generalmente ad accesso inoltrato: le prime forme giovani, per lo più, si mostrano nelle prime sei ore dell'accesso, e raggiungono per numero il massimo verso la fine dell'attacco, dopo l'elevazione precritica: cominciano a pigmentarsi durante l'apiressia: però mentre in alcuni casi la pigmentazione, per un certo numero di forme è tardiva, in modo che anche 8 o 10 ore prima del nuovo accesso si vedono nel sangue giovani plasmodi senza pigmento, in altri casi è precoce: si vedono allora le amebe svilupparsi, pigmentandosi, anche prima che l'accesso sia terminato, durante l'elevazione precritica e la crisi. Questo sviluppo più rapido si osserva di solito, quando gli accessi tendono ad anticipare.

Abbiamo notato, che nelle 6 ore che precedono l'attacco (e qual-

che volta anche per un tempo più lungo, 10, 12 ore) il reperto, di regola, è fatto esclusivamente dalle forme pigmentate adulte (plasmodi con granuli di pigmento, e forme con blocchetto centrale). Può però lo sviluppo di un certo numero di forme parassitarie ritardare, in modo che, anche 8-10 ore prima dall'attacco aspettato, si trovino nel sangue, insieme colle forme adulte, scarsi plasmodi senza pigmento: questi vanno quindi gradatamente diminuendo di numero, mentre aumentano le forme pigmentate adulte. Al contrario, la sporulazione di uno scarso numero di forme può precedere l'attacco di alcune ore: in un caso, anzi, abbiamo visto scarsissime scissioni 12 ore circa prima dell'accesso. Questi fatti, queste deviazioni dalla legge si possono facilmente interpretare. Ad es. è ovvio pensare, che sia necessaria la maturazione di un certo numero di forme parassitarie, perchè l'accesso si produca; mentre non si produce, al di sotto di un limite, naturalmente non determinabile con esattezza, nella quantità delle scissioni.

Tutto ciò non infirma dunque la legge, che stabilisce il rapporto tra il ciclo di vita dei parassiti e lo svolgimento clinico della febbre; legge che potrebbe formularsi così: *il ritorno degli accessi è determinato dal fatto, che i parassiti versano nel sangue una certa quantità di materiali pirogeni nell'atto della loro riproduzione.*

Nelle febbri molto miti il reperto suole essere scarsissimo, tanto che non si riesce a seguire il ciclo di vita del plasmodio. Poichè in questi casi il reperto suole essere negativo sull'inizio e nelle prime ore dell'attacco, e la nuova generazione comparire solo ad accesso inoltrato, ne segue, che il numero relativamente maggiore di forme parassitarie si ritrovi durante il periodo di apiressia. Nelle febbri mitissime, che spesso sono irregolari per la presenza di attacchi abortivi, incompleti, che difficilmente si prestano allo studio, può non esser possibile trovare plasmodi nel sangue anche per 24 ore e più: mentre, anche mancando i plasmodi, si possono trovare circolanti scarsissimi globuli bianchi pigmentati.

*
* *

Nella terzana estiva, come nelle quotidiane, una fase di vita dell'ameba è rappresentata dai corpi così detti semilunari di Laveran. In quale rapporto queste forme stiano col ciclo di vita delle amebe e collo svolgimento clinico delle febbri, è stato ricercato

recentemente da *Bignami* e *Bastianelli;* le nostre recenti ricerche non ci hanno fornito nuovi elementi, che possano contribuire a risolvere la questione tanto dibattuta intorno alla biologia e alla significazione di queste forme (1).

Bignami e *Bastianelli*, studiando le febbri appartenenti a questo gruppo (quotidiane e terzane insieme) hanno stabilito i fatti seguenti:

1. « Al settimo ed ottavo giorno di malattia nel sangue estratto dalla milza ed eccezionalmente in casi, in cui il reperto parassitario é abbondantissimo, anche nel sangue del dito, si ritrovano corpicciuoli pigmentati ovoidi o fusati endoglobulari, dei quali si può seguire lo sviluppo sino alla semiluna adulta. Mentre il sangue della milza nei primi attacchi febbrili, specialmente se la puntura è eseguita intorno all'inizio dell'accesso, suol dimostrare la presenza di corpicciuli rotondi endoglobulari con pigmento centrale e di sporulazioni provenienti da questi; dopo un numero variabile di attacchi un certo numero di corpicciuoli con pigmento centrale, in luogo di avviarsi alla sporulazione, assume la forma ovoida o fusata, e si sviluppa fino al corpo falciforme. »

« La presenza di questi corpicciuoli differenziati si può in genere dimostrare intorno al 7° giorno dall'inizio dell'infezione: ma in alcuni casi è stata ritrovata al 5° ed al 6° giorno, esaminando il sangue della milza, ed anche il sangue del dito nelle infezioni gravi, quando il reperto era molto abbondante. Se, invece di studiare il sangue della milza, si limita l'esame al sangue del dito, allora frequentemente accade di trovare solo all'ottavo od al nono giorno corpi della fase semilunare, ma in questi casi quasi sempre si tratta di corpi giá bene sviluppati. »

« Iniziatasi cosi in media verso il 7. ed 8. giorno di malattia, la formazione delle giovani semilune, la loro produzione continua ad ogni attacco successivo, in modo che dopo una serie di febbri si ha nel saugue un accumulo di forme semilunari. Sempre peró riesce difficile, salvo casi. in cui il reperto è molto abbondante — subcontinue gravi, perniciose — trovare le forme giovani endoglobulari delle semilune nel sangue del dito.

« Il poter seguire in tutte le febbri di questo gruppo, che vengono

---

(1) Intorno alle varie opinioni espresse sull'argomento, vedi « Bignami e Bastianelli — Osservazioni sulle febbri malariche estivo-autunnali — Riforma Med. 1890 » — Sulla morfologia delle semilune, vedi « Antolisei — Intorno alla classificazione dei parassiti della malaria — Rif. Medica Aprile 1890 » e « Celli e Guarnieri — Sulia etiologia della Infezione Malarica — Arch. per le scienze mediche — 1889 » — Noi, qui, ci occupiamo soltanto del rapporto tra questa fase di vita dell'ameba e lo svolgimento clinico della febbre.

studiate senza intervento terapeutico per un tempo abbastanza lungo, lo sviluppo del plasmodio, da un lato fino al corpicciuolo con pigmento centrale ed alla scissione di questo, dall' altro fino alla giovane semiluna endoglobulare, conduce alla conclusione, che l'ameba delle febbri estivo-autunnali (amoeba praecox di *Grassi* e *Feletti*) e il corpo semilunare siano due forme dello stesso parassita e non parassiti differenti ». (1)

2. Sia che la febbre cessi spontaneamente, o che ciò avvenga per azione della chinina, le forme semilunari si seguitano a vedere nel sangue per una a due settimane: per lo più dopo 9 a 10 giorni di apiressia diminuiscono notevolmente di numero, e scompaiono quindi in pochi giorni.

In questo intervallo si sogliono vedere nel sangue forme di vacuolizzazione e di disgregazione delle semilune, e di tanto in tanto anche forme semilunari giovani: ma non si riesce a seguire uno sviluppo progressivo di questi corpi fino agli attacchi della recidiva, che sogliono avvenire dopo un periodo di tempo sensibilmente uguale al tempo d'incubazione dei parassiti malarici (in genere, un po' meno di due settimane).

3. Negli attacchi della recidiva lo sviluppo delle amebe si compie, come nelle febbri da infezione primitiva, e non già con un ciclo di sviluppo più lento e diverso dal primo, come da altri è stato descritto.

Basandosi su questi fatti e sul fatto, che non si è mai riusciti di ritrovare forme di sporulazione o scissione dei corpi semilunari, « non solo esaminando sistematicamente il sangue della milza nei diversi periodi dell'infezione, ma neppure studiando a fresco gli organi in casi di perniciosa, nei quali l' accumulo dei corpi della fase semilunare in tutti i loro stadi di sviluppo era abbondantissimo », *Bignami* e *Bastianelli* formulano con riserva l'ipotesi, che i corpi semilunari rappresentino forme sterili dei parassiti di questo gruppo di febbri. (2)

---

(1) l. c.

(2) Anche il Kruse pare accetti l'opinione che i corpi semilunari non abbiano una fase di sporulazione.

I corpi semilunari, egli dice, sebbene si sia creduto il contrario, non sono capaci di uno sviluppo progressivo, ma si trasformano spesso in corpi fusati, ovoidi e rotondi, che possono munirsi di flagelli, Il fatto, che vi possono essere nel sangue numerose semilune adulte senza produrre febbre, parla contro la possibilità di uno sviluppo progressivo di queste: e nello stesso modo parlano i fatti noti intorno alle forme analoghe delle altre emogregarinide.

D. W Kruse. - Der gegenwärtige Stand unserer Kenntnisse von den parassitären Protozoen - Separatabdruck aus der Hygien. Rundschau 1892 Nr. 9 - (p. 39. 40) -

La questione, certo, non è ancora vicina alla risoluzione. Noi ci limitiamo, ora, a notare i fatti risultanti dalle osservazioni eseguite recentemente in una serie di 59 casi, nei quali l'esame è stato fatto solo nel sangue del dito, occupandoci esclusivamente dei rapporti tra lo svolgimento clinico della febbre e la presenza nel sangue di queste forme parassitarie, ed astenendoci dal discutere sulle ipotesi emesse intorno alla morfologia ed alla significazione di quelle forme. Chi paragona i nostri ultimi risultati con quelli già riferiti di *Bignami* e *Bastianelli*, deve tener conto della osservazione già fatta da questi, che l'amministrazione della chinina può avere influenza sulla comparsa più o meno tardiva delle forme semilunari: così se la chinina, ad esempio, viene somministrata fin dai primi attacchi in dosi sufficienti, può mancare del tutto la fase semilunare del parassita e comparire soltanto nelle recidive: anche in questi casi la recidiva ha luogo ugualmente dopo un periodo di tempo, per solito, un po' minore di due settimane, come avviene nei casi, in cui, dopo alcuni attacchi dell'infezione primitiva, sono comparse nel sangue le forme della fase semilunare.

Ed ora ecco i risultati delle più recenti osservazioni: in 28 casi d'infezione primitiva non abbiamo trovato forme semilunari; cioè in 17 casi di terzana estiva, e in 9 casi di subcontinua quotidiana o terzanaria, e in due casi di quotidiana. In questi casi l'osservazione fu protratta in genere fino al quinto, sesto e settimo giorno di malattia; di rado fino al nono, una sola volta fino al dodicesimo giorno. È da notare però che in molti di questi casi la chinina fu amministrata fin dal quarto o quinto giorno di malattia, qualche volta dal terzo giorno e in forte dose; e questo può avere influenza sulla comparsa più o meno rapida delle forme semilunari, come hanno osservato *Bignami* e *Bastianelli*. In secondo luogo è da tener conto del fatto, anche stabilito da *Bignami* e *Bastianelli*, che la comparsa delle forme semilunari nel sangue del dito può avvenire soltanto alcuni giorni dopo, che queste forme già si trovano nella milza. Ora le nostre osservazioni sono tutte fatte nel sangue del dito.

E' tra i vari casi degna di menzione una osservazione di perniciosa comatosa, nella quale la morte avvenne al nono giorno di malattia; solo al quinto giorno di malattia si era cominciata l'amministrazione della chinina; in questo caso neppure nei vari visceri si trovarono forme semilunari, e soltanto nella milza si videro alcune forme ovoidi endoglobulari piccole, che potrebbero essere interpretate come semilune giovani.

I corpi semilunari sono stati trovati in 13 casi d'infezione primitiva — in genere tra il settimo e l'ottavo giorno di malattia, di rado prima — quinto giorno —, di rado anche più tardi — decimo, dodicesimo, quattordicesimo giorno di malattia. Spesso le semilune sono state trovate, solo quando, dopo l'amministrazione delle prime dosi di chinina, l'infezione andava spegnendosi. In un caso col comparire delle forme semilunari l'infezione è andata spontaneamente attenuandosi, e si è spenta.

Da questi fatti come già fecero *Bignami* e *Bastianelli* dalle loro osservazioni, deduciamo che nei primi attacchi di febbre manca la fase semilunare del parassita: e appare soltanto dopo varii attacchi, e prima in alcuni visceri — milza, midollo, osso — che non nel sangue del dito. Se la chinina si comincia ad amministrare molto presto, l'infezione può spegnersi (salvo a recidivare più tardi), prima che la formazione dei corpi della fase semilunare sia avvenuta. Se al contrario la chinina si amministra tardi, pare quasi che faciliti o favorisca il passaggio del parassita in questa fase di vita; le semilunari compaiono e persistono nel sangue del dito, mentre le altre forme parassitarie spariscono.

Nelle recidive come nelle infezioni primitive, le forme semilunari sono state trovate dal sesto all'ottavo giorno di malattia, di rado al quinto giorno — sempre, s'intende, nel sangue del dito. Lo stesso fatto si è osservato così nelle quotidiane, come nelle terzane; così nei casi nei quali si trattava di una prima recidiva, come nei casi di 2ª e di 3ª recidiva.

Le forme semilunari dunque — nelle recidive — si mostrano, come hanno notato *Bignami* e *Bastianelli*, solo dopo decorsi alcuni attacchi febbrili.

Soltanto in otto casi d'infezione recidiva non si sono trovate forme semilunari, sebbene fossero osservati fino al quinto e sesto giorno della recidiva. È però da tener conto del fatto, che alcuni di questi malati presero chinina al quarto giorno di malattia, e che in altri l'infezione fu mitissima e il reperto parassitario estremamente scarso: fatti i quali possono render conto della tardiva comparsa di questa fase di vita del plasmodio. Tra questi casi ce n'è di terzana, di quotidiana e di febbre subcontinua; in alcuni è stata studiata la seconda recidiva, nella maggior parte la prima, in un caso la quarta recidiva.

A noi pare, che quelle osservazioni ci permettano di conchiudere con ciò che abbiamo detto, intorno a questo argomento, nella nostra nota preliminare. Poichè lo svolgimento della febbre, nella

terzana estiva, come nella quotidiana, è in intimo rapporto con lo svolgersi del ciclo di vita delle amebe, e questo, non solo nelle infezioni primitive, prima che le semilune siano comparse nel sangue, ma anche nelle recidive, quando le semilune vi compaiono, riteniamo inesatto il dire queste febbri date dall'ematozoo falciforme: non la semiluna, ma l'ameba, che si svolge ciclicamente ad ogni accesso febbrile ha la massima importanza patogena.

*
* *

Ricadute e recidive — È noto a tutti i medici, che quasi tutte le febbri appartenenti a questo gruppo recidivano, e spesso ostinatamente. Noi abbiamo richiamato l'attenzione sul fatto, che le recidive per lo più avvengono dopo intervalli di apiressia variabili, per le infezioni non molto antiche sensibilmente vicini alle due settimane, in genere alquanto più brevi; per le infezioni, che durano da lungo tempo e per la lunga durata si sono attenuate, con intervalli alquanto più lunghi. Abbiamo anche notato, che questi intervalli sogliono equivalere, per la durata, al tempo d'incubazione dei parassiti malarici, quale è stato determinato per mezzo d'inoculazioni sperimentali nell'uomo da Antolisei, Gualdi e Angelini.

In questo periodo di apiressia l'esame del sangue è, in una serie di casi, completamente negativo, in altri rivela la presenza di forme parassitarie appartenenti al gruppo dei corpi semilunari. Se l'apiressia è completa, non si ritrovano nel sangue forme appartenenti al ciclo pirogeno delle amebe; nei casi, nei quali di tanto in tanto compaiono nel sangue scarsissime amebe, i malati sogliono avere leggere elevazioni di temperatura serotine o notturne intorno ai 38°.

Un fatto, sul quale vogliamo ora richiamare l'attenzione, è questo, che molto spesso le recidive sono costituite da gruppi di attacchi molto più regolari e nettamente periodici che non quelli delle infezioni primitive. Occorre ad esempio di vedere una terzana estiva tipica nella recidiva, quando nell'infezione primitiva la febbre era stata irregolare o subcontinua. Ma specialmente le febbri quotidiane si vedono nella loro forma nettamente periodica, nel maggior numero dei casi soltanto nelle recidive. Forse si sta nel vero, se si pensa, che questo modo di comportarsi delle febbri sia in relazione colla maniera, per cui avviene, nei due casi, l'infezione: nelle febbri primitive l'infezione avviene dall'ambiente, e, come tutto fa credere, per l'aria inspirata. Si comprende da ciò,

come in un gran numero di casi si debbano trovare nel sangue parassiti in vario grado di sviluppo, e, *poichè una serie periodica di accessi corrisponde allo sviluppo di una sola generazione parassitaria*, la febbre sia in questi casi irregolare o complessa. In molti casi la curva si regolarizza, senza alcun intervento terapeutico; si può pensare, che ciò avvenga, perchè la generazione parassitaria prevalente seguita a svilupparsi determinando una serie di accessi periodici, mentre i gruppi o colonie parassitarie di minore importanza si esauriscono, cessando di svilupparsi, e scompaiono.

Nelle recidive, invece, la febbre è determinata dal fatto, che forme parassitarie rimaste per tutto il periodo di apiressia in uno stato di vita latente, dopo un periodo di tempo non molto variabile, ricominciano a svilupparsi nel sangue, compiendo il loro ciclo normale di vita È ipotesi più che verosimile, che queste forme persistenti siano rappresentate da un certo numero di spore depositate nella milza e nel midollo osseo durante l' infezione acuta, prima che abbiano dato luogo allo sviluppo di giovani amebe: da queste si svolgerebbe, dopo un periodo di tempo analogo al tempo d'incubazione, la nuova colonia parassitaria determinante la recidiva. Ora anche nei casi, nei quali l'infezione primitiva era determinata da più di una generazione, e per conseguenza la febbre era complessa o irregolare, la recidiva invece, sorgendo in maniera affatto speciale, sarebbe determinata, spesso, da una sola generazione di amebe: onde la maggiore regolarità e semplicità della febbre.

Dalle recidive debbono esser distinte le ricadute, le quali avvengono, spesso, a breve intervallo dal gruppo di febbri di prima invasione (dopo cioè tre, quattro, cinque giorni), e per lo più quando l'amministrazione della chinina è stata insufficiente, per la quantità, o non continuata per il tempo necessario. In questo caso l'infezione attuale non è spenta del tutto, e l'intervallo, che intercede tra il primo e il secondo gruppo di accessi, non si può considerare come un vero periodo di latenza: in fatti l'apiressia, per lo più, non è completa, ma interrotta da attacchi abortivi, che spesso passano inosservati agli infermi ed al medico, se non si fanno ripetute osservazioni termometriche: e nel sangue si possono anche trovare, di tanto in tanto, delle forme ameboidi, in numero però così scarso, che non è possibile seguire il loro ciclo di vita, fino a che non sorga, ad un tratto, la febbre di ricaduta col solito caratteristico reperto parassitario. (Vedi tavola 3ª - tracciato 14).

*
* *

Ci limitiamo a riferire per esteso solo pochi casi di terzana estiva, a dimostrazione di alcuni dei fatti da noi riferiti; notando, che ciascuno di questi casi deve esser considerato come esempio di un gruppo di fatti simili da noi osservati.

Os. 4ª — Saverio Baldassarri, di anni 37, carrettiere, robusto viene dalla Storta. Ha avuto le febbri sul principio di Agosto dall'8 al 12: la febbre pare non cessasse allora che per brevi intervalli; l'infermo non sa precisare il tipo. Vi sono state recidive, di cui non si può stabilire l' epoca e la durata. Ora ha febbre da 4 giorni: l' infermo dice che la febbre è grave in un giorno, nel seguente diminuisce o cessa, per crescere di nuovo nel giorno successivo, senza brividi — Si lagna di dolori addominali e di diarrea. —

Milza molto grande.

Il 2 settembre l'infermo dice di aver avuto febbre alta.

3 settembre — 10 a. S. molti pl. discoidi anulari e mobili *grossi* con granulini periferici di pigmento, in alcuni mobili.

3|2 p. S. reperto come sopra, ma notevolmente diminuita la quantità di parassiti.

Qualche gl. bianco con blocchetti di pigm.

5 1|4 S. scarsi pl. anulari e discoidi con granulini pigmentati in gl. ottonati.

Scarsissimi glob. bianchi con blocchetti di pig.

12 m. T. 36. 4 — 4 p. 38. 6 — 6 p. 40. — 8 p. 39. — 12 p. 38. 9.

4 settembre — 8 1|2 a. continua la febbre alta.

S. scarsi plasmodi senza pig. discoidi ed anulari.

2 p. sudore profuso — la cefalea, intensa sino ad ora, diminuisce.

S. ancora plasmodi sanza pig. discoidi, mobili e anulari.

4 1|2 p. S. molti pl. s. pig. come sopra.

4 a. T. 39 — 8 a. 38. 6 — 12 m. 40. 3 — 4 p. 38. 3 — 12 p. 36. 1

5 settembre — Ap. benessere, appetito.

8 1|2 a. S. Molti plasmodi discoidi, anulari e mobili con granuli di pigmento: prevalgono le forme mobili *grosse.*

9 3|4 a. S. Come sopra, più parecchi pl. pigmentati in gl. ottonati.

3 1|2 p. La t. si è già elevata. L' infermo racconta, di aver cominciato a sentir malessere verso le 2 p, e senso di caldo: non brivido.

S. scarsissimi pl. pigmentati in gl. ottonati e raggrinzati.

4 1|2 p. la febbre è già molto elevata. Nel sangue non si trovano ancora forme giovani.

4 a. T. 36 — 7 a. 36. 2 — 12 m. 37. — 4 p. 40. — 8 p. 39. 9 — 12 p. 39. 8.

6 settembre — Continua la febbre.

Verso le 8 1|2 a. leggero sudore.

S. — piuttosto scarsi pl. senza pigm. discoidi ed anulari.

Scarsissime forme semilunari adulte. Molti gl. bianchi con blocchetti di pigm.

3 1|2 p. febbre mite.

S. — Plasmodi senza pig. discoidi, anulari e mobili in discreto numero — alcuni con contorno oscuro.

Scarsissime f. semilunari adulte.

Parecchi gl. bianchi con blocchetti di pigm.

4 a. T. 39 — 8 a. 39. 5 — 12 m. 39. 3 — 4 p. 38. 6 — 8 p. 37 — 12 p. 36.

7 settembre — E' ap. nel mattino.

10 a. S. Parecchi pl. anulari, discoidi, mobili *grossi* con granulini pigm. (hanno il volume di 1|3 — 1|4 del gl. rosso) scarsi si trovano in globuli tendenti all'ottonato.

2 1|2 p. Ap. benessere.

S. come sopra. Piú alcuni gl. b. pigm. con aghi di pigmento.

4 1|2 p. Comincia la febbre.

S. Solo scarsiss. pl. pigmentati.

6 p. Solf. ch. gr. 2 p. o.

4 a. T. 35. 6 — 7 a. 36 — 12 m. 35. 8 — 4 p. 38. — 8 p. 38. 5 — 12 p. 38, 3.

8 settembre — Ap. l' infermo è molto debole.

Solf. ch. gr. 1, 50 p. o.

9 1|2 a. Scarsiss. plasmodi s. pig. mobili, alcuni con granulini finissimi di pigmento.

Scarsissime forme semilunari

Id. gl. b. pigm.

Seguita a prender ch. nella giornata.

4 a. T. 37. 4 — 7 1|2 a. 37. 9 — 12 m. 37. 3 — 4 p. 37. 5 — 8 p. 36. 6 — 12. 36. 3.

9 settembre — Continua l' Ap.

Nel sangue solo scarsissime semilune adulte, e scarsi gl. bianchi pigmentati.

L' infermo si rimette rapidamente nei giorni seguenti — seguitando a prender chinina.

E' un caso di terzana estiva. — Il ciclo biologico del parassita si svolge tipicamente, diminuendo in modo notevole il reperto sull'inizio dell'attacco, aumentando nell'ap., mentre il nuovo attacco si prepara. Nel primo attacco vi è una forte elevazione precritrica, che è poco pronunziata nel secondo.

Il solfato di chinina dato quando cominciava ad elevarsi la temp. nel terzo attacco, fa abortire questo: solo uno scarsissimo numero di plasmodi si sviluppa, dando scarsissime forme giovani.

Os. 5ª — Un esempio caratteristico di terzana estiva non solo per la regolarità della curva, ma anche pel succedersi regolare delle varie fasi della vita del parassita, è il seguente:

Torretta Francesco, di 42 anni, robusto — Ha avuto febbri malariche l'anno scorso, recidivate fino all'Aprile di quest'anno. Lavora vicino alla Storta, dove ha ripreso le febbri dal 6 Settembre: il 6 la febbre cominciò verso le 12 m. e continuò fino a mezzanotte: il 7 cominciò, secondo il malato, alle 12 m., cessò il mattino dopo: il terzo accesso fu breve, dalle 2 p. alle 7 p. Poi la malattia si è aggravata: dal giorno 11 Settembre in poi la febbre è continua.

12 Settembre — 11 a. febbre mite.

S. — Discreto numero di plasmodi s. pig. discoidi, anulari e mobili - alcuni con granuli di pigm.

Verso l' 1 p. brivido.

2 3[4 p. febbre alta.

S. — Parecchi pl. s. pig. discoidi anulari mobilissimi - giovani: parecchi con fini granuli di pigmento, discoidi.

4 1[2 p. S. Idem; alcuni pl. pigm. sono in gl. ottonati.

La febbre cessa spontaneamente nella notte.

11 1[2 a. T. 38,5 — 2 3[4 p. 41 — 4 p. 41,8 — 8 p. 39,3 — 12 p. 37,2.

13 Settembre — La mattina è ap; si sente bene.

8 1[2 a. S. discreto numero di plasmodi con granulini di pigm. discoidi, anulari e lentamente mobili, di media grossezza — Scarsissimi plasm. anulari piccoli senza pigm.

Alcuni gl. bianchi con granuli e blocchetti di pigm.

9 1[2 a. — S. soltanto plasmodi anulari discoidi mobili pigmentati. Globuli bianchi come sopra.

3 p. L'infermo comincia a sentirsi male.

S. Molti pl. con granulini di pigm. anulari, discoidi e mobili, ma la maggior parte *immobili* — di media grossezza e grossi (alcuni fin quasi 1[2 del globulo rosso). Molti sono in gl. rossi ottonati — Una forma rotonda in gl. ottonato col pigm. raccolto verso la periferia — Alcuni gl. bianchi con blocchetti di pigm.

3 3[4 p. Brivido intenso.

S. id. — Sono aumentati i gl. ottonati. Una forma con blocchetto centrale.

4 1[2 p. E' cessato il brivido.

S. — Il reperto è come sopra, ma alquanto diminuito. Alcuni gl. rossi ottonati sono raggrinzatissimi. *Non si vedono forme giovani.*

4 a. T. 36,1 — 7 a. 36 — 12 m. 36,3 — 4 p. 39,6 — 8 p. 40,1 — 12 p. 40,3.

14 Settembre — Continua la febbre alta: l'infermo è tranquillo.

8 3[4 a. — S. scarse forme ameboidi giovani.

9 a. — S. pl. come sopra.

Molti gl. bianchi con blocchetti di pigm.

3 p. S. parecchi pl. senza pigm. o con finissimi granulini di pigm., discoidi anulari e mobili.

Ancora molti gl. bianchi con blocchetti di pigm.

Una forma semilunare giovane.

4 p. S. Idem: più una forma con blocchetto centrale *in sporulazione*.

L'infermo sfebbra completamente nella notte.

4 a. T. 39,2 — 7 1|2 a. 39,2 — 12 m. 38.7 — 4 p. 41° — 8 p. 39 — 12 p. 36,7.

15 settembre — 8 1|2 a. Ap. benessere.

S. — Molti pl. *grossi* discoidi, anulari, e lentamente mobili — tutti con granuli di pigm. Scarsi gl. bianchi pigm.

8 a. — *Solf. ch. gr. 2 p. o.*

3 p. S. lo stesso reperto.

Più alcuni pl. pigmentati in gl. ottonati.

Verso le 5 p. sudore profuso - temp. normale.

4 a. 36 — 7 a. 36,1 — 12 m. 36,7 — 4 p. 36,7 — 8 p. 38 — 12 p. 39,1.

16 Settembre — Segue all'amministrazione della chinina un attacco febbrile mite e ritardato.

9 a. Scarsi gl. bianchi con granuli e blocchetti di pigmento.

4 p. Lo stesso reperto.

8 a. T. 38,1 — 12 m. 38,1 — 4 p. 38,4 — 8 p. 37,5 — 12 p. 36,2.... continua l'ap.

In questo caso, come si è notato, la curva della terzana è tipica. Quanto al reperto parassitario è da notare, come si sia trovata una forma di scissione in vicinanza dell'elevazione precritica: la qual cosa è d'accordo con ciò, che abbiamo detto sulla interpretazione degli attacchi prolungati. L'amministrazione della chinina alcune ore prima dell'attacco presunto fa ritardare e abortire questo: la nuova generazione non si sviluppa affatto, e l'ap. continua, sebbene non si dia più chinina.

Os. 6ª — Un altro esempio di attacco tipico di terzana estiva è il seguente:

Pelliccioni Pasquale, di anni 28, lavora alla Magliana: ha febbri malariche per la prima volta. Da quattro giorni soffriva di cefalea, ma solo dal 31 luglio dice di essere stato preso da febbre. Entra all'ospedale il 1° Agosto, ed è messo nella corsia Lancisi N. 54.

1 Agosto — 4 p. Cefalea, sudore profuso.

S. — Discreto numero di plasmodi senza pig. ameboidi.

5 p. S. - Idem.

5 p. T. 38,3 - 8 p. 37° - 12 p. 37.2.

2 Agosto — 8 1[2 Ap. benessere perfetto.

S. — Discreto numero di plasmodi *grossi* discoidi e mobili con granuli di pigm. periferico.

11. a. S. Idem. I pl. sono grossi discoidi o lentamente mobili, polposi.

La febbre comincia con brivido verso il mezzogiorno.

3 1[2 p. Febbre alta - S. soltanto forme pigmentate in gl. ottonati.

5 p. S. - Ancora scarsi pl. pigmentati in gl. ottonati: scarsissime forme giovani piccole anulari.

4 a. T. 36 — 8 a. 36,7 — 12 m. 39'1 (brivido) — 4 p. 40,1 — 8 p. 40 (sudore) — 12 p. 39,9.

3 Agosto — La febbre continuata per tutta la notte, tende a diminuire nel mattino — Cefalea intensa.

8 1[2 a. S. — Ancora alcuni plasmodi pigmentati in gl. ottonati.

Scarse forme ameboidi mobilissime giovani, forme discoidi un po' più grandi delle prime.

10 1[2 a. Brivido.

S. — Ancora forme discoidi con granulini di pigmento: ma predominano le forme giovani anulari e mobili.

Parecchi gl. bianchi pigm.

3 1[2 p. Ancora febbre alta.

S. — Moltissimi plasmodi discoidi anulari mobilissimi, s. pig. quasi tutti molto piccoli (Anche 2-3 in un solo globulo rosso). Scarsissimi pl. discoidi *grossi* con fini granuli di pigm. alla periferia.

6 p. continua la febbre alta; cefalea, abbattimento.

Solf. ch. gr. 3. p. o.

4 a. T. 39 — 8 a. 38,4 — 11. a. 40. 8 — 12 m. 41,3 — 4 p. 39,5 — 8 p. 36,3 — 12 p. 36,7.

4 Agosto — 8 a. Ap.

Solf. ch. gr. 2 p. o.

9 1[2 a. S. — Parecchi plasmodi senza pigm., alcuni mobilissimi. Scarsi pl. *grossi* con pigm. periferico.

Gl. b. pigm. scarsi.

5 p. Benessere.

S. Parecchi pl. discoidi e anulari, alcuni pigm. in gl. ottonati: scarsissimi senza pigm. mobili.

Nella notte ritorna la febbre.

4 a. T. 36,1 — 8 a. 36 — 12 m. 36,1 — 5 p. 36,6 — 10 p. 39,5.

5 Agosto — 8 1[2 a. La febbre tende a scemare.

S. — Scarsissimi pl. anulari molto piccoli

5 1[2 p. S. — Reperto negativo.

2 a. T. 39,2 — 8 a. 38,4 — 12 m. 38,4 — 4 p. 37,7 — 8 p. 27,6 — 12 p. 36.

La t. ritorna al normale dopo la mezzanotte: l'infermo seguita a prendere chinina.

Durante l'attacco le forme parassitarie non si trovano tutte allo stesso stadio di sviluppo; le forme adulte pigmentate persistono per tutta la durata dell'attacco; la maturazione delle varie forme parassitarie si compie dunque in un periodo piuttosto lungo, ciò che spiega la lunga durata dell'attacco. Forti dosi di chinina non impediscono un attacco abortivo.

Os. 7ª — Beaujean, uomo robusto di media età. Ha avuto tre volte a varii intervalli febbri malariche in Africa: ma da tre anni non ne soffriva più. Ora ha febbri da una settimana, con intervalli di apiressia, che egli dice irregolari, invadenti senza o quasi isenza brivido: dagli attacchi si sono andati sempre acgravando: dalla mattina del 13 Luglio ad ora (14) la febbre è stata continua.

14 Luglio — 4 p. sudore profuso.

S. — numerosi plasmodi senza pigm. — una forma terzanaria (primaverile) di media grossezza.

5 1|2 p. pl. discoidi ed anulari s. p. in gran numero. Non si trovano globuli bianchi pigm.

Continua nella notte il sudore profuso.

5 p. T. 39 4 — 8 p. 37. 5 — 12 p. 36. 5

15 Luglio — 8 1|2 a. Ap.

Numerosi plasmodi senza pigmento e con granuli finissimi di pigmento (prevalenti questi ultimi): forme anulari e discoidi grandi polpose, in gl. rossi generalmente di colore più carico del normale, scarse in gl. ottonati.

Non si trovano glob. bianchi pigm.

4 1|2 p. La t. si è elevata con leggeri brividi — S. — il reperto è molto diminuito; si vedono scarsi plasmodi con pigmento periferico.

6 1|4 p. S — reperto negativo!

La f. continua per tutta la notte.

4 a. T. 36. 5 — 12 m. 37. 6 — 4 p. 40. 3 — 8 p. 39. 4 — 12 p. 39. 8

16 Luglio — 8 a. continua la febbre alta.

S — scarsi pl. s. pigm,

10 1|2 a. S — pl. s. pig. come sopra.

Alcuni gl. bianchi pig. con blocchetti di pigm.

Una forma terzanaria (primaverile) adulta!

4 p. Comincia il sudore: la cefalea, che ha travagliato l'infermo fino ad ora, è cessata: ma la febbre continua.

S — numerosi pl. senza pig. mobilissimi — scarsi con granulini finissimi di pigm. alla periferia.

5 p. Sudore profuso.

6 p. S. come sopra.

Più una forma giovane di terz. primaverile.

Scarsiss. gl. bianchi pigm.

4 a. T. 39. 7 — 8 a. 39. 2 — 12 m. 40. 3 — 5 p. 39 — 8 a. 37. — 12 p. 37 —

17 Luglio — Ap. e benessere per tutta la notte.

8 a. Discreto numero di plasmodi senza pig. e con granuli finissimi di pigm. alla periferia (prevalgono le forme pigm.); in genere sono molto mobili e piú grossi che non la sera del giorno 16 —

Scarsi gl. bianchi pigm.

3 3|4 p. Da mezz'ora ha leggeri brividi e cefalea. La temperatura si è elevata.

S. — scarsissime forme con pig. centrale, (una forma terzanaria primaverile — libera, piú grande di un gl. rosso — apparentemente di quelle che finiscono vacuolizzandosi).

Parecchi gl. b. pigm.

Non si vedono più pl. mobili con pig. periferico, come il mattino e il reperto è notevolmente diminuito.

5 3|4 p. febbre alta.

S. — in un preparato nessun parassita! — in un altro, una forma anulare piccolissima senza pigm.

4 a. T. 35. 5 — 8 a, 36. 4 — 12 m. 36. 8 — 4 p. 40. 7 — 8 p. 39. — 12 p. 39. 9 —

18 Luglio — La febbre si mantiene per tutta la notte e continua ancora.

8 1|2 a. — S. scarsi pl. senza pigm., piccoli, anulari — Alcuni gl. b. pigm.

10 1|2 a. S. Idem.

4 p. Ancora scarsi pl. s. pig. — Alcuni glob. bianchi pigm. Qualche forma terzanaria (primaverile) grandi da 1|3 a 2|3 del gl. rosso.

4 3|4 p. Ch. Solf. gr. 2 p. o.

4 a. T. 38. 6 — 8 a. 38. 2 — 12 m. 38. 3 — 4 p. 40. 1 — 8 p 37. 9 — 12 p. 36. 3 —

19 Luglio — Ap., benessere.

8 1|2 a. S. scarsi pl. senza pigmento.

Scarsissime forme semilunari sviluppate.

Parecchi gl. b. pigm.

10 a. Ch. Solf. gr. 1.50 p. o.

5 1|2 p. Esame del sangue negativo.

Per tutto il giorno è apirettico: si sente bene.

Nei giorni seguenti si seguitano a vedere nel sangue scarse forme semilunari; l'infermo si rimette in forze: il 27 Luglio lascia l'ospedale.

E' un esempio tipico di terzana estiva.

E' degno di nota, che la presenza di scarsissime forme terza-

narie primaverili — così scarse da essere impossibile seguirne lo sviluppo —, non modifica affatto la curva caratteristica della terzana estiva.

Os. 8ª — Merbetti Giuseppe di anni 23 — Viene di fuori Porta Salara. Ha febbri dal 5 Settembre. Dopo 5 giorni di malattia, curato colla chinina, guarì: la recidiva è cominciata dopo 12 giorni circa di ap., in modo che ora febbricita da 3 giorni. Nella recidiva gli accessi sono stati più miti, che non nell'infezione primitiva.

Entra all'ospedale in uno stato di grave anemia il 25 Settembre.

10 1[2 a. S. Pochi plasmodi con granuli periferici di pigm.

Senso di freddo alle 11 a. circa — alle 4 p. il freddo ancora continua. —

4 p. S. — Ancora plasmodi con granulini di pigmento e alcuni in globuli ottonati. Discreto numero di plasmodi giovani anulari e mobili.

12 m. T. 38 — 4 p. 40. 9 — 8 p. 39. 5 -- 12 p. 38. 4.

26 Settembre -- È quasi completamente apirettico, si sente bene -- non cefalea.

8 1[2 a. S -- Parecchi plasmodi discoidi, anulari e mobili, di media grossezza, con granuli finissimi di pigmento.

11 a. S -- Idem: parecchi dei pl. pigm. si trovano in gl. ottonati.

2 1[2 p. La t. comincia a salire.

S il reperto é molto diminuito — si trovano le stesse forme pigm. in globuli normali e ottonati (alcune mobili anche in questi ultimi

4 1[2 p. Febbre alta.

S -- Ancora scarse forme con granulini pigmentari in gl. normali e ottonati — Scarsissimi corpi con blocchetto centrale di pigm)

Forme giovani anulari, discoidi, mobili.

4 a. T. 37. 5 — 7 1[2 a. 37. 3 — 12 m. 37. 4 -- 2 p. 38. 2 — 4 p. 38. 7 8 p. 39. 9 — 12 p. 39. 5.

27 Settembre -- Continua la febbre, mitigandosi: l'infermo è tranquillo: leggera epistassi.

9 a. -- S — Parecchi plasmodi discoidi anulari e mobili — generalmente con finissimi granuli di pigm. — alcuni in glob. ottonati

Scarsi gl. bianchi pigm.

10 a. La temp. va aumentando.

S -- Parecchi plasmodi discoidi e mobili con granulini di pigm. di media grossezza — alcuni in gl. rossi ottonati — Scarsissimi pl. anulari e mobili senza pigm.

Verso le 3 p. senso di freddo.

4 p. Febbre alta.

S — Ancora plasmodi piuttosto grossi con granuli di pigm, — discoidi e anulari -- anche in gl. ottonati.

Parecchi pl. anulari e mobili senza pigm. — alcuni anulari piccoli giovanissimi -- glob. bianchi con blocchetti di pigmento.

Epistassi leggera, ma frequente.

5 p. *Bim. ch. gr. 2 p. In.*

4 a. T. 36,5 — 7 1|2 a. 37,4 — 12 m. 37,1 — 4 p. 37,4 — 8 p. 38,3 — 12 p. 39.

28 Settembre — E ap. Si sente bene.

Solf. ch. gr. 1 p. o.

Febbricita nella notte e nel giorno.

29 Settembre — 10 a. S. Scarsi pl. con granulini finissimi di pigm. e in glob. ottonati.

4 p. S — Idem.

30 Settembre — ap. incompleta.

S. — Scarsissime forme semilunari adulte.

È ap. fino al 3 Ottobre.

3 Ottobre — Nel mattino si lagna di cefalea, quindi la temp. gradatamente si eleva.

3 p. febbre alta.

S. — Scarsissimi pl. senza pig.

Scarse semilune adulte.

10 1|2 a. T. 38,6 — 12 m. 39,1 — 4 p. 39,6 — 8 p. 38,9 — 12 p. 37,8.

4 Ottobre — Il mattino è ap.; si lagna di leggera cefalea.

10 a. — S. Parecchi pl. con granuli di pigm. discoidi anulari e mobili, di media grossezza: alcuni hanno soltanto contorno oscuro, non si vedono nettamente i granuli di pigm.

3 1|2 p. Si lagna di forte cefalea.

S. — Reperto c. s. ma scarsissimo.

Scarsissime semilune adulte.

4 a. T. 37,2 — 8 a. 36,4 — 12 m. 37,4 — 4 p. 38,7 — 8 p. 39,5 — 12 p. 39,2.

Verso le 10 p. sudore.

5 Ottobre — Seguita la febbre.

10 a. S. — Plasmodi anulari, discoidi, lentamente mobili (forme dendritiche) con granulini di pigmento — Scarsissime forme ameboidi grosse con contorno oscuro.

Parecchie forme semilunari, alcune in disgregazione.

Scarsi gl. bianchi pigmentati.

3 1|4 p. Febbre alta.

S. - Ancora scarsi pl. con granulini di pigm. Scarsi pl. giovani s. pig.

4 a. T. 38,4 — 7 a. 38.6 — 12 m. 39,2 — 4 p. 39.8 — 8 p. 38,1 — 12 p. 37,4.

6 Ottobre. — È quasi del tutto ap., si sente bene.

10 a. S. Parecchi pl. con granulini di pigm. discoidi e anulari - di media grossezza e piccoli -, alcuni in gl. ottonati e tendenti all'ottonato.

Parecchie semilune adulte - flagellati.

Scarsi gl. b. pigm.

3 1[2 p. Febbre - Scarsi plasm. discoidi con gran. pigm., alcun n gl. ottonati.

Parecchie forme semilunari. ovoidi e rotonde.

4 a. T. 37,3 — 7 1[2 a. 37 — 12 m. 36,4 — 4 p. 38,8 — 8 p. 39 — 12 p. 38,8.

7 Ottobre — Dice di essersi sentito molto male nella notte. La febbre continua.

9 a. S. - Parecchie forme discoidi e anulari con gran. di pigm. Scarse anulari giovani senza pigm.

Forme semilunari endoglob. e rotonde libere. Gl. b. pig.

5 p. S. - Idem.

Solf. ch. gr. 2 p. o.

8 Ottobre — Ap. Benessere.

L'infermo seguita a prendere ch.

È un caso di terzana estiva, nella quale all' amministrazione della chinina segue un periodo di apiressia incompleta, e, a breve distanza di tempo, una ricaduta. Nella ricaduta il tipo terzanario è più netto che non nella prima infezione, nella quale l'intervallo di ap. è brevissimo e incompleto (minimo di temperatura 37,3). Gli attacchi sono di lunga durata; della qual cosa dà spiegazione l'esame del sangue. Si vedono infatti i parassiti svilupparsi per gruppi, in modo che durante l'attacco si hanno quasi sempre, nello stesso tempo, forme adulte (pl. gr.) e forme giovani (pl. senza pig.). Però nel periodo di ap., che precede l'accesso, si vedono nel sangue solo forme adulte in gl. normali o ottonati, ciò che attesta la presenza di una sola generazione parassitaria.

Os. 9ª — Giulio Margoni, robustissimo, viene di fuori Porta Portese. Ha febbre dal 18 Agosto, cominciata con brivido, secondo dice l'infermo, verso le 10 a., e continuata senza intermissione fino all'ingresso nell'ospedale (10 a. del 19 agosto).

19 Agosto 10 1[2 a. S. - Parecchi pl. s. pig. anulari, discoidi, mobili, piccoli.

3 p. S. - Molti pl. s. pig. anulari, discoidi, mobili, di varia grandezza: ve ne sono anche piuttosto grossi.

12 m. T. 40,8 — 4 p. 40 — 8 p. 39.

20 Agosto — La febbre si abbassa nella notte, senza raggiungere l'ap. L'infermo si sente un po' meglio, ma persiste la cefalea.

8 1[4 S. Discreto numero di pl. di media grossezza discoidi ed anullari con gran. di pig., alcuni in gl. tendenti all'ottonato.

10 a. La temperatura risale senza brividi. S. - Scarsi pl. con gran. di pig. quasi tutti in glob. ottonati; una forma con blocchetto centrale di pig.

Scarsissimi pl. giovanissimi s. pig. mobili (due in un preparato).

3 p. Febbre alta - Cefalea.

S. - Ancora scarsissimi pl. con gran. di pig.

4 p. S. Scarsissimi pl. s. pig. mobili.

5 1|2 p. Sono aumentati i pl. s. p. anulari, discoidi, mobili.

4 a. T. 38,3 — 8 a. 38,5 — 12 m. 39,5 — 4 p. 40,3 — 8 p. 39,8 — 10 1|2 p. 38,7 — 12 p. 39,8.

21 Agosto - Ha febbre continua nella notte - Cefalea.

8 a. S. - Scarsi pl. s. pig. discoidi, anulari, mobili: se ne vedono alcuni discoidi con contorno oscuro, in cui pare cominciata la pigmentazione; alcuni sono in gl. tendenti all'ottonato.

Parecchi gl. b. pig., anche con blocchetti di pigm.

8 1|2 a. Impacco freddo.

9 1|2 a. S. - reperto c. s. più alcuni pl. con granuli finissimi di pigm. in gl. tendenti all'ottonato.

3 p. S. - reperto c. s.: la maggior parte sono forme piccole, ma ce ne sono di media grossezza con gran. di pig,

Scarsi gl. b. pig.: in uno è contenuto un corpicciuolo con pig. centrale.

4 p. S. - rep. c. s. 1 gl. b. p. son divenuti numerosi, e contengono generalmente blocchetti di pig.

4 a. T. 40,6 – 8 a. 40,5 -- 9 1|2 a. 40,4 – 12 m. 40,6 – 4 p. 38,9 – 8 p. 37 – 12 p. 37.5.

22 Agosto — Nelle prime ore del mattino l' infermo si sente ab bastanza bene, ma continua la cefalea, sebbene mite.

8 a. S. – Discreto numero di pl. discoidi. anulari e mobili (movimento torpido), tutti pigm. In genere sono piuttosto grossi, ma ve ne sono anche piccoli. 1|3 circa dei primi.

Scarsissimi pl. anulari giovani s. pig.

9 3|4 a. S. – si vedono solo pl. con gran. di pig. periferici, in minor numero che non nel primo esame. Alcuni sono in gl. ottonati. Gl. b. pig. scarsi.

3 1|2 p. S. – Scarsissimi pl. pig. in gl. ottonati.

Scarsi pl. anulari e discoidi giovanissimi s. p.

Molti gl. b. con blocchetti di pig.

4 a. T. 37 — 8 a. 37,6 -- 12 m. 38,3 — 4 p. 38,3 — 8 p. 38,5 -- 12 p. 39,3.

23 Agosto -- 8 a. S. – Discreto numero di pl. s. p. discoidi, anulari e mobili, giovani: solo scarsissimi hanno contorno un po' oscuro.

10 a. Molti pl. s. p., e con gran. di pig. di media grossezza, anulari, discoidi e mobili, alcuni in globuli rossi tendenti all'ottonato.

Dalle 10 1|2 a. alle 3 p. *Solf. ch. gr. 3 p. o.*

3 p. La febbre è già notevolmente diminuita.

S. -- Molti pl. senza pig. e con gran. di pigm. di grossezza

media — per lo più anulari e discoidi: prevalgono le forme con gran. di pig. o con gran. emoglobinici.

4 a. T. 39,5 — 8 a. 39 — 12 m. 38,6 — 4 1|2 p. 38,4 — 8 p. 36,7 — 12 p. 36.

24 Agosto — Benessere.

10 a. S. — Scarsi pl. discoidi, anulari, mobili, in genere senza pigm., alcuni con granuli finissimi di pig. Gl. b. pig.

3. p. *Solf. ch. gr. 1 p. o.*

S. — Scarsissimi pl. s. p., o con granulini appena visibili, in gl. ottonati o tendenti all' ottonato : forme anulari e discoidi (non mobili).

4 a. T. 36.3 — 8 a. 37,7 — 12 m. 38,7 — 4 p. 39,8 — 8 p. 39,3 — 12 p. 39.

25 Agosto — 8 a. La febbre declina — *Solf. ch. gr. 1,5 p. o.*

9 1|2 S. — Ancora scarsissimi pl. con e senza gran. di pigm.

10 3|4 a. S. — In un preparato un solo pl. s. pig.

4 a. T. 37,5 — 8 a. 38,1 — 12 m. 37,6 — 4 p. 38,3 — 8 p. 37,7 — 12 p. 36,6.

L'ap. continua nei giorni seguenti, salvo leggere e brevi elevazioni di temp. non raggiungenti il 38. L'infermo seguita a prendere chinina.

Il 27 Agosto si trovano nel sangue scarse semilune adulte, e scarsissimi globuli bianchi pigmentati alcuni anche con blocchetti di pigm.

Il 29 l'esame del sangue è negativo.

E' un caso di terzana estiva con accessi prolungati, nel quale si può vedere dimostrato uno dei modi, per cui la febbre può divenir subcontinua. Tra il primo ed il secondo attacco non vi è intervallo di apiressia la temp. non raggiungendo che il minimo di 38; tra il secondo e terzo attacco l'apiressia è incompleta e brevissima; la temp. tocca appena i 37. In seguito all'azione di 3 gr. di ch., presi durante il terzo attacco, si ha una intermittenza completa tra il terzo e il quarto attacco. L' esame del sangue dimostra l' esistenza di una sola generazione parassitaria.

Os. 10ª — Angelo Bertozzi. di anni 28, bracciante. Ha avuto febbri malariche per 7 od 8 mesi, 8 anni fa. Viene di fuori Porta S. Pancrazio. dove é stato per una settimana — Il 15 Agosto ebbe febbre mite' cefalea. il 16 febbre piú alta: il 17 verso le 6 a. ha avuto brividi e febbre alta. oggi ha febbre sin dal mattino. Milza deberdante.

18 Agosto — 10 a. S. Plasmodi anulari con granuli pigmentari' piuttosto piccoli : scarsi con blocchetto di pig. quasi centrale: molti in gl. ottonati.

3 p. S. reperto c. s., ma più scarso : vi sono scarsissimi corpicciuoli con blocchetto e granuli centrali di pig. grandi tra 1|6 e 1|1 del gl. rosso.

La T. si eleva rapidamente senza brivido.

4 p. S. il reperto seguita a diminuire: in un preparato solo due pl. con blocchetto centrale, uno dei quali in gl. rosso ottonato.

5 p. S. reperto e. s. più scarsissimi plasmodi anulari e discoidi giovanissimi.

La febbre continua per tutta la notte.

11 a. T. 38. 2 — 12 m. 38. 2 -- 4 p. 40. 2 — 8 p. 39. 6 -- 62 p. 39. 8

19 Agosto -- Cefalea intensa.

S. scarsi pl. senza pig.; prevalgono le forme anulari e discoidi. In alcuni pl. si cominciano a vedere granuli finissimi di pigm.

Qualche globulo bianco con bloechetti di pigm.

9 3[4 a. S. Sono aumentati i pl. s. pig., se ne vedono di anulari pieeolissimi.

Del resto c. s.

3 p. Febbre alta: agitazione.

S. Discreto numero di pl. s. p. piceoli, la maggior parte anulari.

4 1[2 p. S. Parecchi pl. discoidi senza pig., scarsi con granuli finissimi di pigmento -- gl. b. pig.

4. a. T. 39. -- 8 a. 40. 4 -- 12 m. 40. 6 -- 4 p. 40. — 8 p. 39. 5 - 12 p. 37. 3.

20 Agosto -- Ap. Si sente molto meglio.

8 1[4 a. S. Molti pl. pigm discoidi e anulari con granulini periferici: alcuni lentamente mobili: per lo più di media grossezza: alcuni in gl. r. tendenti all'ottonato -- Scarsiss. gl. b. pig.

10 3[4 a. S — Diminuzione notevole dei parassiti. — Del resto il reperto è c. s. --

L'accesso s'inizia verso il mezzogiorno senza brivido.

3 p. S. Ancora scarsi pl. con granulini di pig. anulari e discoidi in gl. normali e ottonati e scarsi gl. b. con pig. in aghi e blocchetti.

4 1[2 p. S. soltanto gl. b. con blocchetti di pigm.

Dalle 6 p. in poi *Solf ch. gr. 3 p. o.*

4 a. T. 36. 7 — 8 a 36. 7 — 12 m. 38. 6 — 4 p. 40. 2 — 8 p. 40. 1 -- 12 p. 40.

21 Agosto -- Si sente meglio, la cefalea è diminuita, la febbre tende a declinare al mattino.

Solf. ch. gr. 1 p. o.

8 3[4 a. S. scarsi pl. senza pig. discoidi ed anulari.

Alcuni gl. b. pig. con blocchetti.

3 p. Cefalea intensa.

S. reperto c. s.: alcuni dei pl. sono in globuli ottonati.

La f. cessa nella notte con sudore.

4 a. T. 39. 6 — 8 a. 38. 6 — 12 m. 40. 2 — 4 p. 39. — 8 p. 38 — 12 p. 37. 4.

22 Agosto -- ap. completa

Nel sangue, solo parecchi gl. b. pigm. e con bloechetti di pig.

Seguita a prender solfato di chinina.

Terzana estiva con curva e ciclo parassitario tipico. L'amministrazione della chinina ad accesso inoltrato non modifica la curva di questo; compaiono nel sangue, dopo l'amministrazione del rimedio, scarsissimi parassiti giovani, i quali non si sviluppano ulteriormente. I gl. b. pigm. e specialmente quelli contenenti blocchetti di pigm-. che attestano l'avvenuta disgregazione di forme sporulanti, aumentano notevolmente di numero dopo l'amministrazione della chinina.

Diagnosi differenziale delle varietà parassitarie ed infezioni miste.

Le affinità tra l'ameba della quotidiana e l'ameba della terzana estivo-autunnale sono moltissime, ma anche sono notevoli le differenze: le prime e le seconde son messe in evidenza dalle figure 31 a 55 (tav. 1ª) e 1 a 45 (tav. 2ª) le quali ci dispensano da una lunga descrizione.

Le differenze sono biologiche e morfologiche.

Diciamo subito che la differenza principale riguarda *la durata del ciclo di sviluppo*, che nella quotidiana si compie intorno alle 24 ore, nella terzana estiva in circa 48 ore. Questa, come le altre differenze, sono messe in evidenza dalla descrizione data sopra delle due varietà; ma non è forse inutile ripeterle qui, riassumendo nel modo più breve.

Differenze nella pigmentazione. — Nella quotidiana, la sporulazione, qualche rara volta si compie prima che le amebe si siano pigmentate, come hanno notato da molto tempo Marchiafava e Celli; non abbiamo mai osservato questo fatto nella terzana estiva. Di più: nelle amebe terzanarie con pigmento in fini granuli alla periferia, questo si mostra, qualche volta, dotato di movimenti oscillatori; ciò che non abbiamo visto mai nella quotidiana.

Differenze nel volume dell'ameba. — Questo, ad uguale stadio di sviluppo, suole essere maggiore nell'ameba terzanaria che non nella quotidiana. Le forme pigmentate adulte possono raggiungere nella terzana fino un terzo del volume del globulo rosso; le forme di scissione possono essere grandi fino 1/2 e 2/3 del globulo rosso. Le forme corrispondenti della quotidiana sono notevolmente più piccole.

Differenze nei movimenti ameboidi. — Nella terzana la mobilità si conserva più a lungo, anche nelle forme adulte pigmen-

tate, il movimento è più vivace, e l'ameba tende a prendere, pel rapido emettere e ritirare i pseudopodi, figure svariate e bizzarre Nella piccola ameba della quotidiana i movimenti, nella fase pigmentata, sono meno attivi e durevoli.

Differenze nella durata delle varie fasi di vita in rapporto col ciclo febbrile. — La durata della fase ameboide non pigmentata nella terzana è lunghissima, e può superare le 24 ore. Di più: le forme della giovane generazione, nella terzana estiva, sogliono comparire nel sangue parecchie ore dopo l'inizio dell'accesso, molto più tardi cioè che non nella quotidiana.

Le affinità sono grandissime, tanto che riesce molto difficile, tra le due varietà parassitarie, la diagnosi differenziale, e solo è possibile tra le forme adulte, sopratutto durante il periodo di apiressia, nel quale si prepara il nuovo accesso febbrile; come già abbiamo notato, l'ameba della terzana estiva, come quella della quotidiana, alterano il globulo rosso nello stesso modo, cioè ne determinano il rimpiccolimento, il raggrinzamento, l'atrofia, mentre il colore dell'emoglobina si fa più carico del normale. Di più: le forme della fase semilunare si trovano nell'una e nell'altra varietà.

***

Le differenze tra l'ameba della comune terzana (terzana primaverile) e l'ameba della terzana estivo-autunnale sono molto più salienti che non quelle tra l'ameba di quest'ultima forma clinica e quella della quotidiana.

Tali differenze riguardano:

1° *Il volume delle forme parassitarie.* — L'ameba della terzana estiva, nei corrispondenti stadi di sviluppo, è sempre più piccola che non l'ameba della comune terzana.

2° *L'aspetto delle forme parassitarie.* — L'ameba estiva prende spesso la forma anulare, ciò che non è dell'altra, ed ha contorni più netti, in modo che spicca più chiaramente dell'altra sul fondo del globulo rosso.

3° *I caratteri del pigmento.* — Nella terzana mite, il pigmento è abbondante e quasi sempre mobile: nella terzana estiva è in granuli finissimi, relativamente scarso, si dispone, per lo più, sull'estremo margine dell'ameba; raramente è mobile.

4° *Le alterazioni prodotte nel globulo rosso invaso.* — Questo s'ingrandisce e s'impallidisce rapidamente, nella terzana comune, mentre nell'altra terzana, come abbiamo detto più volte

tende a rimpiccolirsi, a raggrinzarsi, mentre il colore dell'emoglobina si fa più carico del normale.

5° *Le forme di scissione.* — La scissione si compie nelle due terzane per un processo simile; però le spore della terzana estiva sono più piccole e, per lo più, meno numerose che non nella comune terzana.

6° Nella terzana comune si vedono molto spesso flagellati, specialmente intorno all'inizio dell'accesso, provenienti dai grossi corpi rotondi pigmentati, di cui abbiamo parlato (v. p. 303), ma non si vedono mai corpi semilunari. I corpi appartenenti al gruppo delle semilune (corpi fusati, corpi rotondi con pigmento a corona, semilune propriamente dette) rappresentano invece una fase di vita dell'ameba della terzana estiva, nella quale i flagellati provengono dai corpi rotondi di questo gruppo.

Un'altra serie di differenze tra il gruppo delle febbri estive e le febbri miti (quartana e terzana) provengono dalla varia distribuzione nel sangue circolante delle forme parassitarie, nei varî momenti della loro vita ciclica. L'ameba della quartana compie tutto il suo ciclo di vita nel sangue circolante, senza accumularsi di preferenza nel letto vasale di alcuni visceri. Nella terzana di primavera, mentre per tutta la fase di vita, in cui il parassita è endoglobulare, non si osservano differenze notevoli — quanto al reperto parassitario — tra il sangue del dito e quello della milza; invece, sul principio degli attacchi febbrili, le forme adulte, che hanno profondamente alterato il globulo rosso, i corpi pigmentati liberi, le forme di scissione tendono ad accumularsi nella milza, come hanno osservato *Bastianelli* e *Bignami* (1); questo accumulo non è però tale che non possa facilmente seguirsi tutto il ciclo di vita dell'ameba, studiando solo il sangue tolto colla puntura del dito.

Nelle febbri estive finalmente questa tendenza delle forme adulte e delle scissioni ad accumularsi nel letto vasale di alcuni visceri, è uno dei fatti più salienti. Noi (2) abbiamo sempre richiamato l'attenzione su ciò, come sopra un fatto che spiega la grande difficoltà che s'incontra nello studio di queste varietà parassitarie, e che stabilisce una netta differenza tra questo gruppo di febbri da un lato, e la quartana e la terzana dall'altro. Se, ad esempio, si osserva il sangue di un quartanario nelle ore che pre-

---

(1) Sulle febbri malariche primaverili. — Rif. med. Giugno, 1890.

(2) Marchiafava e Celli. — *Sulle febbri malariche predominanti nell'estate e nell'autunno in Roma* (Atti Accad. Med. di Roma 1890).

cedono l'attacco febbrile e durante l'attacco, si è colpiti dal vedere che le giovani amebe sono sempre relativamente scarse in confronto, di quante se ne aspetterebbero per il gran numero delle sporulazioni vedute (1). Al contrario nella terzana estiva, mentre durante l'accesso le amebe senza pigmento sono per lo più numerosissime, le sporulazioni, che si possono trovare studiando il sangue del dito, sono sempre estremamente scarse, e qualche volta mancano affatto. Della ragione di tale fatto ci siamo già occupati.

***

Per l'analisi fatta sopra non si può dubitare, che l'ameba della terzana estiva rappresenti una varietà parassitaria del tutto distinta dall'ameba della terzana comune. Invece le affinità così notevoli, che abbiamo notate tra l'ameba della quotidiana e l'ameba della terzana maligna, rendono molto difficile il risolvere la questione, se si tratti di varietà parassitarie nel senso proprio dell'espressione, oppure di uno stesso parassita, che presenti una grande variabilità nel tempo di sviluppo, in modo che tra i due estremi — 24 ore (quotidiana) e 48 ore (terzana) — vi siano tutti i gradi intermedi: chi si attenesse a questo concetto, potrebbe non difficilmente riferire le differenze morfologiche, che abbiamo descritte, alla varia durata del ciclo di sviluppo. Ma contro questo concetto stanno i fatti seguenti: i due tipi clinici della quotidiana e della terzana sono nettamente distinti, ed hanno una certa stabilità, in modo che si ripetono nelle ricadute e nelle recidive. In secondo luogo, a noi non è mai occorso di vedere forme cliniche intermedie, che non potessero riferirsi ad uno dei due tipi descritti; nè ci è occorso di vedere forme di febbre, che potessero essere interpretate come di passaggio tra la quotidiana e la terzana, forme di passaggio che sarebbero richieste come una necessità logica della seconda ipotesi. Soltanto, come abbiamo già notato, l'interpretazione di alcune febbri irregolari può presentare grandi difficoltà. Ad ogni modo, ammesso anche che la questione non può essere, per ora, risoluta in modo definitivo, considerando che le forme *tipiche* della quotidiana e della terzana estiva si presentano con caratteri clinici e parassitologici nettamente determinati, noi incliniamo a ritenere l'ameba della quo-

(1) V. Antolisei. — *L'emat. della quartana.*

tidiana e quella della terzana estiva *come varietà molto affini* di uno stesso parassita.

La stessa grande affinità si trova tra l'ameba della quartana e quella della comune terzana: la qual cosa non toglie, per le ragioni che già abbiamo svolte, che non debbano ritenersi come varietà parassitarie distinte. Tra l'ameba della quartana, che compie il suo ciclo di vita in 3 giorni, e quella della quotidiana, che si sviluppa intorno alle 24 ore, esiste il gruppo delle amebe terzanarie, che compie il suo ciclo in circa 48 ore. Questo gruppo di amebe comprende due varietà, l'una delle quali è affine per caratteri morfologici e biologici all'ameba quartanaria; l'altra invece per gli stessi caratteri si accosta moltissimo all'ameba quotidiana, e costituisce con questa il gruppo parassitario delle febbri estivo-autunnali.

Il fatto, che tanto nella quotidiana come nella terzana estivo-autunnale, esiste una fase biologica dell''ameba, rappresentata dai corpi semilunari, non si oppone al concetto su esposto, secondo il quale l'ameba della quotidiana e quella della terzana estivo-autunnale sarebbero varietà molto affini, ma distinte di una specie parassitaria. L'analogia, che esiste per una parte tra le forme da noi ritenute sterili della terzana estivo-autunnale e della quotidiana, esiste, per l'altra, tra le forme degenerative della quartana e della terzana. Le prime, se è giusta l'ipotesi da noi avanzata, sono rappresentate dai corpi della fase semilunare : le seconde dai grossi corpi pigmentati, i quali si differenziano dai corpi raggiungenti la fase di sporulazione, e, vacuolizzandosi, si disgregano in masse ialine. È noto, del resto, che tutte queste forme degenerative o sterili hanno comuni alcune fasi terminali : tutte cioè emettono gemmule, si vacuolizzano, si disgregano, si convertono in forme flagellate.

*
* *

Non soltanto è possibile, pei fatti notati, la diagnosi differenziale delle molteplici varietà dei parassiti malarici ; ma è anche possibile, col solo esame del sangue, di stabilire, se si abbia a fare con una febbre semplice o complessa, di prevedere l'avvicinarsi di un nuovo attacco febbrile, e, fino ad un certo punto, di pronosticarne la gravità. Perciò si dovrà tener conto del numero delle generazioni parassitarie presenti nel sangue, della fase di vita in cui si trova ogni colonia parassitaria, e della maggiore o minore abbondanza del reperto.

Ma, mentre il giudizio su questi fatti è semplice per la quartana e la terzana, nelle febbri d'estate è reso più difficile dalla necessità di tener conto di tutte le possibili varietà del reperto in corrispondenza collo svolgersi della febbre, sulle quali noi abbiamo richiamato l'attenzione. Solo il lungo esercizio può dare al giudizio dell'osservatore la desiderabile sicurezza e precisione.

La stessa difficoltà s'incontra nello studio delle infezioni malariche miste, date dalle amebe estivo-autunnali e dall'ameba della quartana insieme o da quella della comune terzana. In questi casi, come è complesso il reperto parassitario, così il decorso della febbre è anche complesso e irregolare. È facilmente prevedibile che, in questi casi, è possibile una serie numerosissima di combinazioni, pel numero delle colonie parassitarie, pel modo come s'intrecciano, per così dire, i loro cicli di vita, ecc., in maniera che ne risultino gli andamenti più svariati della febbre — dalle febbri intermittenti irregolari, alle subentranti ed alle subcontinue. Riferiamo come esempi solo due casi di questo genere, nell'uno dei quali si trovano insieme parassiti quartanari ed estivi, nell'altro amebe estive e terzanarie (1).

Os. 11ª - Fontana Giuseppe, di anni 19, robusto. Infezione malarica recidiva. All'ingresso nell'ospedale si trova al terzo giorno della recidiva. Dice di aver febbre tutti i giorni, senza brividi. Lavorava ad Assalone.

È molto pallido — milza debordante.

18 settembre. 5 p. T. 39.2 — 8 p. 38.6 — 12 p. 37.7 — 4 p. S. Alcuni pl. quartanari grandi 2/3 del gl. r. — Altri grandi 1/3 a 1/2 del gl. r.

---

(1) Fra le febbri *intermittenti composte*, gli antichi davano grande importanza alla *semiterzana* o *emitriteo* di Galeno: il quale descrive questa forma febbrile, come risultante dall'unione di una *terzana intermittente* con una *quotidiana continua* È noto, che il concetto intorno alla genesi dell'emitriteo è stato notevolmente modificato dagli autori: così Torti, ad esempio, suppone che l'emitriteo proceda da una terzana intermittente molteplice (l. c p. 290); altri parlano di terzana continua, o di terzana continua unita con una quotidiana intermittente... ecc. Tra le infezioni miste, che noi abbiamo studiato, non ci è occorso di vedere delle curve termiche, alle quali, stando alla descrizione galenica, si potesse dare il nome di semiterzana: tutte le nostre curve, appartenenti a questa serie di casi, sono irregolari. Quanto alla curva propria della terzana estiva, da noi descritta, potrebbe crederla una intermittente composta e ravvicinarla per conseguenza all'emitriteo galenico. solo chi commettesse l'errore di considerare le varie oscillazioni della curva di un accesso, come rappresentanti varii attacchi ravvicinati. Abbiamo già dimostrato, come questa interpretazione non sia ammissibile.

Pl. anulari estivi s. pig.

19 settembre - 4 a. T. 38 — 7 1 2 a. 37.5 — 10 a. 36,8 — 12 m. 37.3 — 2 1 2 p. 38.6 — 4 p. 39.8 —. 8 p. 39.3 — 12 p. 39.

9 1 2 a. S. parecchi pl. estivi discoidi e anulari con gran. di pigm., alcuni in gl. ottonati (forme di terz. estiva).

Scarse forme quartanarie grandi quasi come un gl. rosso — scarse in sporulazione.

Alcuni gl. bianchi pig.

2 1 2 Senso di freddo.

S. Scarse forme quart. adulte.

Una sporulaz. quartan.

Scarsi pl. estivi con gran. di pig.

Scarsissimi gl. bianchi pigm.

20 settembre — 4 a. T. 38. — 8 a. 37.6 - 12 m. 38.4 — 4 p. 39.6 — 8 p. 37.4 — 12 36, 5.

9 a. — Scarsissime forme quart. grandi da 1 4 a 1 2 del gl. r.

Scarsissimi pl. estivi s. pigm.

3 1 2 p. malessere, agitazione.

S. Reperto c. s.

21 settembre — 4 a. T. 36.1 — 7 a. 36.4 — 12. 36.1 — 4 p. 38.2 — 8 p. 40.7 — 12 p. 39.7.

9 1 2 a. S. parecchi pl estivi discoidi di media grossezza, con granuli di pigm.

Gl. bianchi pigm.

2 1 2 p. S. Reperto c. s. + una sfera pigm. libera d'origine quartanaria.

22 settembre — 4 a. T. 38.3 — 7 a. 38.1 — 12 m. 37.6 — 4 p. 40.2 — 8 p. 37 — 12 p. 39.

10 1 2 a. S. — scarsissime forme quart. mature.

Gl. bianchi pigm.

Non si vedono plasm. estivi.

3 1 2 p. ambascia — dolor di testa.

S. Parecchie forme ameboidi senza pig. anulari e discoidi. — Una forma quart. in sporulazione.

Solf. ch. gr. 2 p. 0.

23 settembre — Il mattino è ap.

10 a. S. Alcuni pl. s. p. anulari, alcuni in gl. tendenti all'ottonato.

Ha febbre mite nelle ore pom.

È ap. fino al 26 settembre — giorno dell'uscita.

È un caso d'infezione mista data dai parassiti della terzana estiva e della quartana. Il risultato è una febbre irregolare, che tende a diventare succontinua negli ultimi giorni, quando s'interviene amministrando il chinino. Il fatto si comprende se si nota che, prima del cessare della febbre, data dalla generazione di terzana estiva, comincia la sporulazione delle forme quartanarie.

Os. 12ª - Luigi Bianco — Ebbe febbri malariche alcuni anni or sono: ora ha febbre da quattro giorni, secondo il malato, continua.

12 Settembre — 4 3/4 p. S. Parecchi pl. s. p. discoidi anulari e mobili: molti di media grossezza. Scarse forme terzanarie mature. Scarsi gl. bianchi pigm.

1 p. T. 40.6 — 4 p. 40.8 — 8 p. 39.7 — 12 p. 38.

23 Settembre — 4 a. T. 37.5 — 7 1/2 a. 37.3 — 12 m. 36.4 — 4 p. 36.7 — 8 p. 37.7 — 12 a. 40'.

9 a. S. — Parecchi pl. discoidi, anulari e mobili con finissimi granuli di pigm. (in genere sono di grossezza media — manifestamente forme estive). Scarsissime forme con pig. raccolto eccentricamente. Scarsi pl. in gl. ottonati. Scarse forme terzanarie (primaverili) grandi tra 1/3 e 2/3 del gl. r.

10 a. — S. Reperto identico — ma diminuito per la quantità.

3 p. S. Idem.

Scarsissimi gl. b. con blocchetti di pigm.

24 Settembre — 4 a. T. 38.9 — 7 a. 39.1 — 12 m. 38.3 — 4 p. 37.2 — 8 p. 38.5 — 12 p. 37.4.

8 1/2 a Cefalea.

S. Scarse forme ameboidi anulari e mobili s pig. (di media grossezza e piccole).

3 p. La febbre tende a diminuire — l'infermo si sente meglio.

S. Pl. s. p. anulari e mobili — Alcuni, anche mobili, mostrano granuli emoglobinici e granulini finissimi di pigm. Parecchi gl. b. pigm.

25 Settembre — 4 a. 38.9 — 7 1/2 a. 37. 2 — 12 m. 38 1.

4 p. 40.4 — 8 p. 40.3 — 12 p. 39.

8 1/2 a. Si sente meglio.

S. Discreto numero di pl. discoidi e mobili con gran. di pig. periferici (forme di terzana estiva).

Forme terzanarie (terz. primaverile) grandi 2/3 e più del gl. rosso (scarso numero).

3 1/2 p. Scarsi pl. con granuli di pig. periferici (f. di terzana estiva).

4 p. S. Scarsi pl. discoidi pigm. — Forme simili in globuli ottonati — Parecchi pl. anulari e mobili giovanissimi.

Forme terzanarie (primaverili) quasi mature.

Gl. b. pigm. parecchi.

Solf. ch. gr. 2. p. o.

26 Settembre — 4 a. T. 38.8 — 7 1/2 a. 37.9 — 12 m. 38.2.

4 p. 38.3 — 8 p. 37.7 — 12 p. 37.7.

8 a. *Solf. ch. gr. 1 p. o.*

10 a. S. parecchi pl. s. p. anulari, discoidi e *mobilissimi*. Gl. b. pigm.

3 p. S. Scarsi pl. s. p. generalmente in gl. ottonati. Gl. b. pigm.

27 Settembre — L'infermo è ap., molto debole. Seguita a prendere chinina.

È un caso di infezione mista estiva e primaverile (forme ter-

zanarie primaverili) nella quale l'Ap. tra gli attacchi non è completa tra il 21 e il 25 Settembre. Il reperto parassitario è formato da una generazione di pl. estivi e scarse forme di terzana primaverile. Tenendo conto di questo reperto complesso, e di questa tendenza dei periodi di ap. ad oscurarsi, è da credere che senza l'amministrazione del rimedio la febbre sarebbe divenuta veramente subcontinua.

Febbri perniciose

Il gruppo delle febbri malariche perniciose può essere studiato dal punto di vista del sintoma culminante, che dà al quadro clinico la fisonomia caratteristica, dal punto di vista dell'andamento della temperatura e da quello del reperto parassitario. La classificazione delle febbri perniciose, stabilita dal sintoma culminante, da *Torti* in poi, è stata adottata da quasi tutti gli scrittori, e resta tuttora insuperata per la evidenza delle descrizioni, per l'acume e l'esattezza della osservazione clinica: noi l'abbiamo riportata nei brevi cenni storici, che precedono questo lavoro.

Le forme cliniche di perniciose, che occorrono più spesso nella pratica medica in Roma, appartengono al gruppo delle comitate di Torti. A queste appunto si riferiscono, nel massimo numero, le nostre osservazioni.

È noto a tutti i medici, e si accorda con ciò, che scrivono molti autori, ad esempio *Colin*, che le comitate con sintomi cerebrali sono le più frequenti; così noi vediamo nei nostri ospedali non rare le *comitate soporose* e *comatose*, con tutte le gradazioni intermedie tra il sopore e il coma profondo: dopo di queste le *deliranti*, le *bulbari*, le *convulsive*, le *emiplegiche*, le *tetaniche*, ecc., in secondo luogo le *algide*, poi le *comitate coleriche*, le *cardialgiche*, quindi le *emorragiche*, le *emoglobinuriche*, ecc Vedremo come di questa prevalenza dei sintomi cefalici, nelle perniciose, l'anatomia patologica possa dare, nel maggior numero di casi, una spiegazione soddisfacente.

È noto anche a tutti i medici, che l'andamento della temperatura può essere nelle perniciose comitate molto vario; e come vi son casi, nei quali, cessata la febbre, i sintomi perniciosi persistono, ed anche si aggravano (V. Oss. 15), così vi son casi, nei quali la febbre manca del tutto (*perniciose larvate*), sebbene i sintomi dell'infezione generale, e i sintomi cerebrali in ispecie, sieno gravissimi (V. Oss. 29 di perniciosa emiplegica). In questi casi

il reperto parassitario nel sangue non differisce da quello, che si osserva nelle ordinarie comitate. Ma vi sono anche esempi d'infezione perniciosa ad andamento subdolo, nei quali può esser *larvata* non solo e non tanto la febbre, *quanto proprio la gravità della infezione*, specialmente nei vecchi. In questi possono occorrere gravissime infezioni, delle quali l'estremo pericolo si diagnostica e pronostica dall'esame del sangue, per l'abbondante invasione parassitaria, senza che i sintomi clinici, per un certo tempo, facciano pensare o sospettare la prossima fine: ad un tratto lo stato dell'infermo s'aggrava, e la morte avviene dopo uno stato soporoso o comatoso di breve durata. Questi fatti stabiliscono una certa analogia tra il decorso delle perniciose nei vecchi e l'andamento che possono prendere in essi altre infezioni, ad esempio, la polmonite (V. Oss. 19).

Quanto al tipo febbrile, siccome tutte le perniciose, studiate fino ad ora, appartengono al gruppo delle febbri estivo-autunnali, e questo presenta due tipi febbrili, il quotidiano e il terzanario; così ci pare naturale il distinguere le comitate in

a) F. terzana perniciosa;

b) F. quotidiana perniciosa.

E si può aggiungere, che *la massima parte delle febbri perniciose sono da riferire alla terzana estivo autunnale e solo poche alla quotidiana.*

La durata dell'accesso pernicioso può essere vario: *a*) *breve*, e, dentro certi limiti, vicino alla durata dell'accesso tipico, terzanario o quotidiano; *b*) *protratto* per due o tre giorni con febbre continua, della quale la curva presenta remittenze più o meno accentuate. In questo caso, dopo l'apiressia, insorge l'accesso pernicioso, p. e. comatoso, e la febbre e il coma perdurano per due o tre giorni. L'esito può esser fausto tanto nel primo, quanto nel secondo caso: d'altra parte è noto, che le perniciose intermittenti possono essere mortali al primo accesso, mentre, in altri casi, varî attacchi perniciosi seguonsi a breve distanza, senza che per questo sia impossibile la guarigione: così noi riferiremo un esempio di quotidiana con due accessi perniciosi, terminata colla guarigione (V. Oss. 23) (1).

Dal gruppo delle perniciose comitate, nelle quali il sintoma,

---

(1) Ci asteniamo dalla esposizione dei quadri clinici delle singole perniciose, perchè ciò non entra nel piano del nostro lavoro; e, d'altra parte, nella casuistica, che segue il presente capitolo, si trovano registrate le storie delle forme più frequenti a vedersi.

che dà l'impronta della perniciosità, e la febbre si protraggono per alcuni giorni, deve distinguersi una serie di casi, nei quali una febbre malarica senza intermittenze manifeste, si aggrava progressivamente, presentando un quadro complesso di sintomi, fra i quali può essere più o meno accentuato uno o più di quei sintomi, che caratterizzano le comitate, senza che però uno solo di questi prevalga così, da costituire per sè solo la fisonomia clinica del caso (*solitaria di Torti*).

È noto, che in questa serie di casi la febbre malarica può iniziare come subcontinua (*subcontinua d'emblée*), con reperto parassitario complesso, o divenire tale gradatamente, oscurandosi i periodi di apiressia, mentre il reperto parassitario, da prima semplice, si fa complesso.

Dell'andamento della temperatura, in questi casi, e, in modo parallelo, del reperto parassitario, noi ci occuperemo brevemente.

Accade di rado a noi, che possediamo il rimedio specifico della malaria, di osservare delle curve tipiche e prolungate di febbre malarica, nelle quali i singoli attacchi non siano separati da apiressia completa: gli è che queste febbri sono *generalmente* gravi, ed obbligano il medico alla pronta somministrazione della chinina. Malgrado questa povertà del materiale, noi possiamo formarci un concetto del modo, come le febbri malariche diventino continue, studiando la maniera di comportarsi e di succedersi degli accessi, nelle febbri di media gravezza, nelle quali notammo già la tendenza degli accessi a prolungarsi e ad anticipare.

Abbiamo già ricordato, come vi siano casi, non certo frequenti, di subcontinue, appartenenti al gruppo delle febbri primaverili: queste, malgrado l'andamento della temperatura, non sono mai così gravi e minacciose come le subcontinue estivo-autunnali, nè mai ci è occorso un caso solo del primo gruppo, che sia terminato colla morte.

Ma delle febbri subcontinue estivo-autunnali soltanto noi ora ci occuperemo, e sopra tutto di quelle, che originano dalla terzana estiva: ne parliamo in questo capitolo, appunto perchè le subcontinue di questo gruppo sono generalmente perniciose.

Varie sono le maniere, per cui la terzana estiva può dar luogo ad una febbre continua.

Abbiamo già richiamata l'attenzione sugli accessi prolungati e sulla loro probabile origine; *se questi si prolungano così da congiungersi, la febbre durerà continua*, in modo che spesso divenga difficile, pel solo esame della curva termica, stabilire il tipo fondamentale della febbre e distinguere i singoli accessi, dei

quali non si può, spesso, differenziare l'elevazione iniziale dall'elevazione precritica. Anche qui ci soccorre l'esame del sangue. Ma anche in questi casi, nei quali l'infezione primitiva è accompagnata da febbre *subcontinua per accessi prolungati e congiungentisi*, la febbre può semplificarsi nella recidiva e divenire nettamente terzanaria.

In secondo luogo, gli accessi possono *prolungarsi e anticipare, in modo, che un attacco cominci, prima che l'altro sia terminato*. La curva termica, come il reperto parassitario, sogliono essere, in questo caso, complessi. La curva suol segnare una serie di elevazioni ravvicinate (tre ed anche quattro nelle 24 ore), le quali debbono essere interpretate, come le oscillazioni termiche di un solo attacco, come si sogliono trovare nella curva tipica della terzana estiva: all'ipotesi, che ciascuna elevazione di temperatura rappresenti un nuovo accesso, si oppongono i risultati dell'esame del sangue: *l'inizio di ogni attacco si riconosce, infatti, dalla prevalenza nel sangue, delle forme parassitarie mature.*

Queste febbri continue *per subentranza di accessi* possono essere gravissime e perniciose, come quelle nelle quali la subcontinuità si produce per altre maniere (1).

In terzo luogo, la febbre subcontinua può nascere *pel raddoppiarsi di una terzana estiva*, comparendo nel sangue due generazioni o colonie parassitarie; quando si pensa alla lunga durata

---

(1) La distinzione delle febbri *subentranti dalle subcontinue* rimonta, come è noto, ad antichi scrittori, e *Torti* insiste molto sulla importanza di tale distinzione. Però questo insigne osservatore, come notammo nei cenni storici, mentre ammette, che le subentranti possano *progredi ad malignitatem essentialem atque periculosam*, ritiene, che la *subcontinua* cioè la febbre, *quae continuitatem acquirit simul atque acutiem*, divenga tale *per viam paroxysmorum subingredientium*. Più che l'andamento della febbre era la gravità dei sintomi, che dava l'impronta della perniciosità alle subcontinue. La subentranza degli accessi occorre così nelle febbri estivo-autunnali, come nelle febbri quartana e terzana benigna. In queste la subentranza è manifesta al più semplice esame clinico, per l'avvicendarsi dei sintomi caratteristici degli stadi dei singoli accessi febbrili, brivido, sudore ecc., ed è priva di perniciosità, così che in queste subentranti si ha la *benigna continuitas* del *Torti*. Nelle prime invece, la subentranza degli accessi, che si prolungano e anticipano, non è spesso riconoscibile, potendo i sintomi caratteristici dei vari stadi dell'attacco mancare del tutto, in modo che quella si manifesti solo per uno studio parallelo della curva febbrile e del reperto parassitario. Tali subentranti, che, a differenza delle prime, possono essere *perniciose*, furono da *Torti* messe fra le subcontinue maligne, come risulta dalle storie da lui riferite. Per que-

dell'attacco nella terzana estiva, si comprende bene, come, in questi casi, gli attacchi siano subentranti o sovrapposti, e il tipo febbrile difficilmente riconoscibile: la febbre, per lo più, rapidamente si aggrava, sicchè è impossibile seguirne lo svolgimento, se non per breve periodo di tempo.

Allo stesso risultato conducono le *infezioni miste terzanarie e quotidiane*. Bastano due generazioni parassitarie, l'una delle quali si sviluppi in 48 ore, l'altra in circa 24 ore, perchè ogni intervallo di apiressia tra gli accessi scompaia. Anche in questi casi la curva termica è di difficile interpretazione.

Da ciò che si è detto, risulta, che basta, nel maggior numero dei casi, il raddoppiarsi della terzana estiva (e rispettivamente la presenza di due generazioni parassitarie), perchè si abbia una febbre subcontinua. La qual cosa si osserva quasi sempre nelle perniciose, così dette comitate, nelle quali l'andamento della febbre si fa subcontinuo, per la presenza di più generazioni parassitarie, e, *nel massimo numero dei casi, di due sole generazioni*. In questi casi, la curva termica mostra una serie di elevazioni, di numero variabile, nelle 24 ore, per le quali diviene spesso impossibile riconoscere il tipo fondamentale della febbre.

Riassumendo le cose dette, la terzana estiva può divenire continua (subcontinua terzanaria) per varie maniere:

---

ste considerazioni e per le difficoltà, che si hanno nella pratica, a distinguere nel gruppo delle febbri estivo-autunnali le varie maniere, colle quali si stabilisce la continuità, noi ci permettemmo nella nostra nota preliminare di chiamare subcontinue tutte le febbri di questo gruppo, nelle quali la intermittenza era perduta, qualunque ne fosse il modo di origine, qualunque fosse la gravità loro, sebbene parecchi autori scrivano, che la subentrante è sempre una febbre benigna, mentre la subcontinua è sempre perniciosa. Ora non possiamo astenerci dal ripetere, che, per quanto risulta da tutti i fatti da noi osservati ed esposti, questa distinzione tra subcontinua e subentrante, dal punto di vista della perniciosità, non rispoude affatto alla realtà delle cose. *È necessario tener conto delle varietà parassitarie, e distinguere le subentranti appartenenti al gruppo della quartana e terzana da quelle appartenenti al gruppo delle febbri estivo-autunnali*: lo stesso è a dire per le subcontinue. Le prime subentranti sono febbri benigne, *le seconde possono essere perniciose*. Se nel gruppo delle febbri estivo autunnali le semplici intermittenti possono essere perniciose (*quotidiana e terzana perniciosa*), come è ammissibile, che una intermittente di questo gruppo, nella quale gli accessi siano subentranti, non possa, a sua volta, esser perniciosa? I fatti, del resto, dimostrano che, questo può essere.

per prolungamento degli accessi;

per anticipazione e subentranza degli accessi;

per raddoppiamento degli accessi (terzana doppia), senza che gli accessi perdano la loro individualità e divengano irriconoscibili;

per moltiplicazione degli accessi, dovuta alla presenza di più generazioni parassitarie, *generalmente due:* per cui si tratta di terzane doppie nelle quali gli attacchi prolungati, sovrapponendosi, hanno perduto la propria individualità;

per infezione mista — terzanaria e quotidiana.

La febbre quotidiana, nel maggior numero dei casi, perde l'intermittenza, per prolungamento di accessi.

Se ora si considera, per una parte, che le perniciose possono essere accompagnate da febbre intermittente, subentrante subcontinua, con ordine di frequenza, che sale dalla intermittente alla febbre continua, per l'altra che gli stessi tipi febbrili si trovano in infezioni non perniciose, si dovrebbe concludere, che non vi è nessun tipo febbrile, il quale sia necessariamente pernicioso (la qual cosa si accorda con ciò che si sa per tutte le altre infezioni, nelle quali non esiste una curva termica, che distingua le forme gravi e mortali dalle meno gravi e non mortali): però ciò non toglie, che, per ordine di frequenza, noi non dobbiamo classificare le febbri subcontinue, e segnatamente quelle prodotte da più generazioni parassitarie, tra le febbri altamente perniciose: sono queste appunto le forme di subcontinua, illustrate da *Baccelli,* come abbiamo, sul principio di questo lavoro, ricordato.

*
* *

L'esame accurato del ciclo parassitario è necessario, per interpretare le curve complesse di queste febbri. Siccome vi è una diretta corrispondenza, tra lo svolgersi del ciclo di vita delle amebe e le vicende febbrili, risulta già evidente, dalle cose dette intorno al modo, come le febbri si complicano, ed intorno al vario comportarsi della temperatura, nelle infezioni perniciose, che anche il reperto parassitario debba essere vario. E così è di fatto.

Nelle perniciose, accompagnate da febbre intermittente, quotidiana e terzana, l'esame del sangue dimostra la presenza di una sola generazione di amebe: questi casi però non sono frequenti, e noi possediamo solo poche storie di questo genere (V. Oss 17): ma che casi simili esistano, è dimostrato anche dall'esame, eseguito in tutti gli organi, in casi di perniciosa con esito letale, nei quali, per

conseguenza, la ricerca si è potuta fare nel modo più completo. Ma, nel massimo numero dei casi, si ha a fare con reperti più complessi, che si possono classificare in tre gruppi: o si ha una sola generazione parassitaria, nella quale lo sviluppo, e specialmente la sporulazione delle forme seguita a compiersi per uno spazio di molte ore, senza però che esista tale distanza tra le forme parassitarie più avanzate e le meno avanzate nello sviluppo, da autorizzarci ad ammettere l'esistenza di più generazioni di amebe: o si hanno due generazioni di parassiti, che si possono nettamente seguire nel ciclo di vita: o, nei varii momenti della febbre, si trovano amebe in vario grado di sviluppo, in modo che riesca impossibile distinguere e seguire varii gruppi o colonie nel loro accrescimento. Stando alla nostra esperienza degli ultimi anni, il secondo avvenimento sarebbe, di tutti, il più frequente.

Illustriamo brevemente questi punti.

Abbiamo già parlato dei così detti *attacchi prolungati*, cercando di determinarne la genesi: sono appunto questi casi quelli, nei quali l'esame del sangue fa pensare, che lo sviluppo delle forme adulte si faccia successivamente, per gruppi, non in un breve periodo di tempo, come avviene negli attacchi febbrili tipici. Nè si può parlare della presenza di più generazioni di amebe, perchè gli intervalli di tempo, che intercedono tra la sporulazione iniziale e la ritardata, sono di breve durata, e tutto ciò avviene durante il decorso di un solo attacco. Un esempio di subcontinua per una sola generazione parassitaria, nella quale la moltiplicazione avvenga successivamente, durante un periodo di parecchie ore (anche 12 ore), si trova nella *subcontinua per prolungamento di accessi.*

Parliamo invece di due generazioni parassitarie, solo quando, all'esame del sangue, si possono seguire due gruppi di forme, le quali maturino (sporulino) successivamente, ma con intervalli piuttosto lunghi e in due gruppi distinti, in modo che i due cicli di vita possono essere nettamente riconosciuti e seguiti, come avviene ad esempio nella terzana doppia. È da ricordare, che anche nelle terzane estive tipiche qualche volta le forme pigmentate adulte si seguitano a vedere nel sangue, durante tutto il decorso dell'accesso, insieme colle forme della giovane generazione: il reperto però si semplifica durante l'apiressia, e nelle 6 a 12 ore, che precedono il nuovo attacco, si vedono solo forme adulte (plasmodi pigmentati alla periferia, e corpicciuoli con pigmento raccolto al centro): la qual cosa dimostra, che si aveva a fare con una sola colonia di amebe, nella quale però si sono avute delle sporulazioni anticipanti e rispettivamente delle ritardate. È lo stesso fatto che si osserva,

sebbene più accentuato, negli attacchi prolungati. Ora, il primo fatto, che accompagna il complicarsi delle curve febbrili, è il trovare insieme, nella incompleta apiressia, che precede un attacco, forme giovani (plasmodi senza pigmento) e forme adulte.

Quando si ha questo reperto, i periodi di apiressia sogliono essere incompleti e brevi, e la febbre tende alla subcontinuit , *per la presenza, nel sangue, di due generazioni parassitarie.*

Delle due generazioni, spesso, una prevale per quantità: allora la curva febbrile ricorda chiaramente quella dei casi tipici; e facilmente ad un periodo di febbre continua succede un periodo di attacchi nettamente intermittenti. Ciò può avvenire spontaneamente, quando la generazione parassitaria, scarsa per numero, scompare; o si può determinare artificialmente, quando questa è soppressa per l'azione della chinina. Più spesso invece avviene, che le due colonie parassitarie si sviluppino rigogliosamente in due gruppi distinti, in modo che quando un gruppo è prossimo a moltiplicarsi, l'altro gruppo è formato da giovani amebe, in via di accrescimento. Le due colonie possono appartenere alla stessa varietà parassitaria o a due varietà (ad esempio a quella della terzana e della quotidiana estiva).

Su questo fatto, della presenza cioè di parassiti, in vario grado di sviluppo, nel sangue del maggior numero dei casi di perniciosa, ha già richiamato l'attenzione *Bignami* (1), mettendolo in rapporto colla estrema gravità di queste infezioni e coll'andamento subcontinuo della febbre. I casi studiati in seguito hanno portato nuove conferme a questo giudizio. Se si tien conto di ciò che si è detto, intorno alla curva della terzana estiva ed al ciclo di vita dell'ameba terzanaria, si comprende facilmente, come in questo gruppo di febbri sia più che sufficiente la presenza di due generazioni di amebe, perchè la febbre divenga subcontinua. Altrimenti si comportano le cose, nel gruppo delle febbri primaverili: ad esempio, è facile comprendere, come nella subcontinua di origine quartanaria, come ha osservato *Antolisei,* si vedessero forme *in tutti gli stati di sviluppo* in uno stesso preparato di sangue: evidentemente in quel caso si aveva, nel senso proprio della parola, la subcontinua per moltiplicazione degli accessi, come ha dimostrato *Baccelli.*

Al caso precedente si debbono ravvicinare i casi, che abbiamo

---

(1) *Anat. Patol. delle pernic.*, pag 54 dell'estratto. Atti della Accademia Medica di Roma, 1890.

raccolto nel terzo gruppo (appartenenti sempre alle febbri estivo-autunnali): quelle perniciose cioè, nelle quali l'esame del sangue dimostra la presenza di parassiti in tutte le fasi di vita, nei varii momenti dello svolgimento della febbre, senza che si possano seguire varii gruppi ben distinti, dei quali sia possibile determinare, nel tempo, il ciclo di vita: la febbre, che accompagna queste infezioni, è naturalmente subcontinua.

*
* *

Da tutto ciò che abbiamo detto, risulta come conseguenza, che, in queste febbri complesse, sia che vi esistano due generazioni parassitarie o più, sia che vi esista una sola generazione, della quale le forme adulte seguitino a moltiplicarsi, come suole avvenire, per un periodo di tempo piuttosto lungo, non si sogliono avere neppur brevi periodi di tempo, nei quali il reperto del sangue sia negativo, come, per quanto abbiamo visto, può avvenire nella terzana estiva tipica. La conoscenza di questo fatto permette di affermare, che la diagnosi microscopica della malaria nei casi gravi è molto più sicura, che non nei casi di media gravezza e nei casi di febbre regolare. (1)

---

(1) Occorre di osservare durante l'estate, in Roma, dei casi di grave infezione con sintomi prevalentemente cerebrali, i quali, da quasi tutti i medici, anche oggi sono ritenuti come casi di malaria e nominati in varia guisa: perniciose soporose o deliranti, febbri subcontinue ecc. Lo studio clinico di questi casi è incompleto: in quelli da noi osservati il decorso è stato breve, di una settimana o poco più: la febbre continua, ma con notevoli remissioni, o anche con vere, ma brevi intermittenze: i sintomi cerebrali, gravi fin dal principio della malattia, consistono in alcuni casi in un delirio incoerente accompagnato da grande agitazione, che si protrae fino alla morte, in altri in uno stato di sopore o di coma: la milza, in genere, non è così ingrandita, che il tumore si possa diagnosticare clinicamente: il ventre per lo più è retratto. Le orine possono essere albuminose. L'esame del sangue dimostra la mancanza di parassiti malarici, e la mancanza di leucocitosi. La morte, persistendo questi sintomi, avviene in uno stato di collasso. Ora, e perchè alcuni di questi infermi provengono da luoghi intensamente malarici, e perchè l'esame clinico porta a ritenere come improbabile una infezione tifosa, una meningite ecc, in molti medici è così suggestivo — per l'aspetto dei malati, pei sintomi ecc. — il concetto di una infezione malarica perniciosa, che non l'abbandonano, sebbene i sali di chinina siano manifestamente inefficaci e lo esame del sangue sia negativo. Negli anni scorsi *Marchiafava* ha sezionato alcuni di questi casi nell'ospedale di S. Spirito: quest'anno sono state eso-

*
* *

Se, dopo ciò, noi cerchiamo di mettere in rapporto i fatti stabiliti intorno al reperto parassitario nelle perniciose con le varie forme cliniche, attenendoci alla classificazione classica, dobbiamo stabilire, che, dal punto di vista del reperto parassitario, non esiste una netta separazione tra le perniciose così dette comitate e le subcontinue nel senso di *Torti*.

Vi sono, come abbiamo notato, delle intermittenti comitate, nelle quali, così all'esame del sangue eseguito nel vivo, come all'esame della milza e del midollo osseo nel cadavere, si trovano parassiti in enorme quantità tutti nello stesso grado di sviluppo. Ma in molta parte delle comitate (comatose, deliranti, bulbari, coleriche, ecc.) noi troviamo nel sangue due e, di rado, più generazioni o colonie di amebe, cioè quello stesso reperto, che nelle subcontinue è fatto costante. Uno dei fatti fondamentali e probabilmente uno dei fattori, che hanno la più alta importanza nella determinazione della perniciosità, è dunque comune nei due gruppi classici di febbri perniciose. Questo spiega, noi riteniamo, il perchè in un gran numero di casi le comitate siano accompagnate da una febbre continua, e le subcontinue perniciose mostrino a lor volta più o meno accentuati uno o più di quei sintomi, che caratterizzano le comitate.

---

guite dal Prof. *Ferraresi* e da *Bignami*, nell'ospedale di San Giovanni, due sezioni di donne provenienti dal quartiere del dott. Pelizzari: è notevole, che una di queste proveniva da una casa fuori di porta S. Giovanni, l'altra da Pratica di Mare, luogo intensamento malarico — L'autopsia dimostra in questi casi una iperemia cerebrale di varia intensità, senza lesioni delle meningi; cuore flaccido con ventricoli dilatati ripieni di sangue disciolto; ipostasi polmonare bilaterale; fegato di volume normale, flaccido, colla superficie di sezione di color grigio-giallognolo e di aspetto asciutto; milza poco ingrandita; reni con segni di rigonfiamento torbido della sostanza corticale: cavità sierose normali: faringe, laringe, stomaco, intestini normali, salvo, in alcuni casi, l'iperemia della mucosa e un leggero grado di catarro — Non solo dunque l'esame del sangue eseguito in vita, ma anche il reperto anatomo-patologico escludono in questi casi l'infezione malarica. Tutto fa pensare, che si tratti di una infezione acuta, intorno alla quale non sappiamo ancora nulla: ci è mancata sino ad ora l'opportunità, non avendo potuto eseguire autopsie in buone condizioni, di fare ricerche batteriologiche. Abbiamo voluto richiamare qui l'attenzione su questi fatti così oscuri, per i frequenti errori di diagnosi, a cui, nei paesi malarici, dànno luogo.

Questa classificazione utilissima per la nosografia e per la pratica, sebbene, come riconosce lo stesso *Torti*, poggiata un poco sulle esigenze scolastiche dell'epoca (1), non risponde, come abbiamo veduto, se non imperfettamente ed incompletamente ai dati dell'etiologia.

***

Ci resta a ricercare, quali elementi ci forniscano questi dati pel giudizio, che possiamo farci intorno alle cause della perniciosità di queste infezioni malariche, e in secondo luogo, quali elementi ci forniscano, come contribuzione al prognostico delle febbri gravi.

Risultano già dalla nostra descrizione alcuni fatti riguardanti il reperto parassitario, i quali debbono essere considerati come fattori dell'andamento grave di queste febbri, e dànno ragione, dal punto di vista etiologico, dei fenomeni della perniciosità. Innanzi tutto, nei casi studiati sino ad ora, noi vediamo coincidere la perniciosità *con un reperto eccezionalmente abbondante di forme parassitarie*, reperto molto più abbondante — nei casi mortali — nel sangue dei visceri, che non nel sangue del dito. *Bignami* ha già richiamato l'attenzione sul fatto, che « la contradizione trovata spesso in vita tra il numero delle forme parassitarie e la gravità della malattia e rispettivamente il grado dell'anemia, nel massimo numero dei casi scompare, quando l'autopsia permette di far l'esame di tutti gli organi. »

In secondo luogo dobbiamo tener conto del fatto sempre confermato dalla nuova esperienza, che dimostra essere per lo più le perniciose prodotte *da due* e, di rado, *da maggior numero di colonie parassitarie,* le quali dànno luogo, in uno spazio di tempo relativamente breve, a successive e ravvicinate invasioni di giovani amebe: di qui una causa dell'andamento progressivo dell'infezione e della insufficienza, in molti casi, del rimedio specifico, il quale, come insegna l'esperienza clinica, non è ugualmente attivo contro le varie fasi di sviluppo del parassita. Sappiamo, però, che questo fatto della successiva e ravvicinata invasione di giovani amebe per la presenza nel sangue di più generazioni parassitarie può avvenire anche nel gruppo delle febbri, che abbiamo detto « *a potiori* » di primavera, senza che queste febbri divengano mai perniciose: sicchè il fatto notato ha importanza, per la genesi della perniciosità, soltanto nel gruppo delle febbri estivo-autunnali, da cui vengono, esclusivamente, le infezioni perniciose.

---

(1) T. I. p 273

Certamente noi dobbiamo ricercare nelle proprietà biologiche delle amebe di quest'ultimo gruppo i fatti fondamentali, che son ragione dell'andamento pernicioso: e due di queste proprietà biologiche ci colpiscono subito, se noi le paragoniamo con ciò che si osserva nella quartana e nella terzana comune, cioè *la maggiore attività di proliferazione e la più alta tossicità.*

La maggiore attività di moltiplicazione: difatti l'enorme invasione parassitaria, che accade nel maggior numero delle perniciose, per cui i capillari di alcuni organi, ad es. del cervello, sono così stipati di globuli rossi amebiferi, che spesso non si trovano se non scarsi globuli rossi normali, attesta la enorme potenza di proliferare dei parassiti di questo gruppo: anche nelle infezioni di media gravezza l'attenzione dell'osservatore è subito attirata dalla grande quantità di giovani amebe, che invadono il sangue ad ogni attacco febbrile, dopo che è avvenuta la scissione delle forme adulte — quantità, che non trova riscontro in ciò, che si osserva nel massimo numero di quartane e terzane. Certamente in questa grande attività biologica delle amebe estivo-autunnali, si deve ricercare la causa precipua dell'andamento rapidamente progressivo di queste infezioni.

Malgrado questa grande attività di moltiplicazione, come sanno tutti quelli, che hanno studiato queste febbri, riesce sempre difficile trovare forme di scissione nel sangue del dito, specialmente nelle febbri di media gravezza. Questa anzi è stata la ragione, per cui il ricostruire il ciclo di vita di questa varietà di ematozoo è stato compito difficile; ed è riuscito soltanto, quando si è congiunto lo studio del sangue in vita con lo studio dei varî visceri nelle perniciose mortali. Si può dire, che soltanto nelle infezioni gravi accade di trovare qualche rara sporulazione nel sangue del dito. A spiegare questo fatto si deve tener conto, in primo luogo, delle ragioni meccaniche, per cui le forme adulte ed in scissione tendono ad accumularsi nella rete vasale di alcuni visceri; in secondo luogo si deve pensare, che quella serie di processi intimi per cui si compie la scissione e la disgregazione degli accumuli di spore, che si versano nel plasma, accada in questa varietà di ematozoo in brevissimo periodo di tempo, certamente in tempo più breve di quello, che impiegano gli stessi processi nelle altre varietà dell'ameba malarica. Tutto fa credere, che in questo fatto si debba, principalmente, ricercare la causa del raro apparire di forme in via di scissione nel sangue del dito, onde la grande difficoltà di studiare, in queste febbri, questa fase di vita dell'ameba.

La più alta tossicità. — Quest'ultima si desume da molti

fatti, ma sopratutto dal modo, come i globuli rossi, nelle febbri estive, vengono rapidamente alterati. Mentre nella quartana e nella terzana il globulo rosso, invaso dall' ameba, viene lentamente distrutto di mano in mano che il parassita si accresce, fino a che l'abbia tutto invaso, convertendone quasi tutta l' emoglobina in melanina, noi vediamo nelle febbri estivo-autunnali il globulo rosso alterarsi precocemente, raggrinzandosi e modificandosi nel colorito, anche quando il parassita occupa soltanto un quinto ad un terzo della sua massa. La modificazione del colorito di tutto il globulo (*gl. rossi ottonati*) ricorda quella, che subiscono le particelle di emoglobina, che vengono incluse nel corpo stesso dell' ameba, prima che si trasformino in pigmento nero. Questa necrosi rapida del globulo, poichè non è prodotta dall'accrescimento progressivo dell'ameba, secondo ogni verosimiglianza, deve esser considerata come il risultato di una acuta intossicazione. Tutto ciò non si osserva nella quartana, ed in via del tutto eccezionale è stato osservato nella terzana comune. Poichè tutti i parassiti malarici determinano la febbre nell'atto della loro moltiplicazione, è ovvio il supporre, che in questa fase della loro vita svolgano *una toxina pirogena*: se questo da nessuno di noi ancora è stato affermato, gli è che dell'ipotesi non si può, allo stato delle nostre conoscenze, dare alcuna prova diretta. Ma i fatti descritti sopra dimostrano, che, anche durante lo svolgimento della loro vita endoglobulare, le amebe delle febbri estive svolgono una sostanza o delle sostanze aventi proprietà necrotizzanti sui globuli rossi: proprietà che sarebbe, fino ad un certo punto, caratteristica delle amebe estive, a differenza di quelle della quartana e della comune terzana. Altri fatti, che conducono alla stessa conclusione, si trovano nei risultati dell'esame anatomo-patologico delle perniciose: così *Bignami* richiamò l'attenzione sulle necrosi estese dell' epitelio renale, specialmente nei tubuli contorti, che si osservano, non di rado, nelle perniciose, necrosi, delle quali non si trova la causa in alterazioni delle pareti vasali, direttamente prodotte dai parassiti, in modo che egli le suppose di origine tossica.

Un'altra prova della maggiore tossicità dei parassiti estivo-autunnali ci è data dall'emoglobinuria malarica, la quale, stando alle osservazioni raccolte sino ad ora, è determinata soltanto dai parassiti di questa specie e mai dalle amebe terzanarie e quartanarie. Non parliamo a questo proposito della interpretazione di altri sintomi perniciosi ad es. del coma, della diarrea coleriforme, ecc.; perchè, secondo ogni verosimiglianza, la genesi di questi deve essere ricercata in un altro ordine di osservazioni. Anche a soste-

gno del concetto della intossicazione malarica, possono essere riferiti quei quadri morbosi, che si svolgono, dopo che l'infezione malarica (parassitaria) è spenta; ad es., la febbre postmalarica, il delirio, l'emoglobinuria postmalarica, ecc., sui quali fatti avremo occasione di ritornare.

È noto anche, come ha dimostrato *Dionisi* (1), che le anemie consecutive alle febbri estivo-autunnali sono più lentamente e difficilmente riparate, che non quelle le quali succedono alle altre febbri malariche: se questa difficoltà della riparazione dipenda solo dal fatto, che le anemie indotte dall'ameba estiva sono in genere più gravi, che non le altre, e le lesioni degli organi ematopoietici, occorrenti durante l'infezione acuta, più profonde, o se invece, il fatto notato debba esser riferito al persistere di uno stato d'intossicazione post-infettiva, non possiamo noi ora giudicare. Ci limitiamo a richiamare su di ciò l'attenzione.

In quarto luogo, è da tener conto *della varia resistenza dei parassiti all'azione dei sali di chinina.* Senza uscire dal gruppo delle febbri estivo-autunnali, noi troviamo in queste dei casi di infezioni ostinate, le quali persistono, malgrado l'amministrazione di forti dosi di chinina; mentre altri casi, ed anche d'infezione grave, ad es. di vera subcontinua, cedono abbastanza prontamente all'azione del rimedio specifico: troviamo casi, nei quali, all'esame del sangue, si prevede il prossimo scoppiare di un accesso pernicioso, e, malgrado la pronta ed energica amministrazione del rimedio, la perniciosa si svolge, il ciclo di vita dei parassiti si compie, ed anche fino alla morte del paziente. Illustreremo questi casi, parlando dell'azione della chinina in questo gruppo di febbri: per ora ci limitiamo a stabilire il fatto, che questa resistenza del parassita — variabile dentro limiti piuttosto estesi — nello stesso gruppo di febbri, deve essere considerata come uno dei fattori delle infezioni perniciose.

Un'altra serie di fattori della perniciosità si deve ricercare nella *varia resistenza individuale all'infezione;* la qual cosa, come per la malaria, così si può dire per tutte le malattie infettive. È noto, ad es., che le febbri malariche gravi continue e le perniciose prendono più spesso i non acclimati, che gli indigeni dei luoghi malarici (*Colin* ed altri), che sono infrequenti nei malarici cronici

---

(1) Dott. A. Dionisi. — Variazioni numeriche dei globuli rossi e bianchi nell'infezione malarica, in rapporto coi parassiti.

Sperimentale 1891.

e nei cachettici, ecc. Alcuni fatti importanti da questo punto di vista sono messi in luce dall'anatomia patologica: ad es., parecchi dei casi di perniciosa, da noi sezionati, sono occorsi in arterio-sclerotici, e in individui con gradi più o meno avanzati di nefrite interstiziale, o con alterazioni arterio-sclerotiche del cuore. Se si tien conto del fatto delle dilatazioni acute del cuore, occorrenti durante le infezioni perniciose, come la clinica dimostra, e del rapido aggravamento, che suol seguire all'indebolirsi del miocardio, si comprende, come le lesioni notate, le quali portano con sè il facile stancarsi del cuore, debbano avere importanza per l'esito delle infezioni malariche gravi.

***

Dal reperto parassitario possiamo trarre argomenti, che concorrono a formare il giudizio prognostico intorno alle febbri gravi. Dalle cose dette risulta già, che elementi pel pronostico non si possono dedurre dal modo di comportarsi della febbre, per la grande variabilità: infatti, dalle perniciose, così dette larvate, nelle quali la febbre manca del tutto, o esistono solo fugaci e leggere elevazioni di temperatura, fino ad alcune perniciose cerebrali con iperpiressia, si trovano tutte le curve possibili, tutte le forme intermedie.

Se invece l'osservazione clinica, la quale nelle perniciose trae i dati pel giudizio, sopratutto dallo studio delle funzioni nervose e circolatorie, è coadiuvata e sorretta dall'esame del reperto parassitario, possiamo affermare, per quanto la nostra esperienza ci dimostra, che il giudizio intorno alla gravità dello stato dell'infermo acquista molto di sicurezza e di precisione. In alcuni casi è il solo mezzo, per cui si evitano errori: ad es. riferiamo un caso di infezione malarica in un epilettico, il quale, durante un attacco di febbre, fu trovato in coma: l'esame del sangue, dimostrando l'esistenza di una infezione malarica, ma col reperto delle infezioni miti, permise di stabilire, sebbene s'ignorasse, che erano preceduti attacchi convulsivi, la natura non malarica, ma epilettica di quel coma. (V. Oss. 13). I fatti, che caratterizzano il reperto parassitario delle perniciose, sono già stati descritti (V. paragrafo precedente): quello su cui più bisogna fondarsi per giudicare della gravità dell'infezione, e pronosticare il suo progressivo aggravamento, è, come si può a priori prevedere, *la presenza nel sangue di numerose forme prossime a moltiplicarsi* (corpicciuoli con pigmento centrale). Quando questo è, anche non esistendo sintomi

clinici perniciosi, si può con sicurezza prenunziare il rapido aggravarsi dell'infezione (V. Oss. 27). Ma, ciò che più importa qui di stabilire, è il modo di comportarsi del reperto nelle perniciose mortali, malgrado l'amministrazione di forti dosi di chinina. Due fatti si possono osservare, i quali sono illustrati dagli esempi, che riferiremo: o le generazioni parassitarie seguitano a svolgersi fino alla morte, fino a che la massa del sangue è gremita di amebe in vario stadio di sviluppo: o, dopo l'energica amministrazione del rimedio, i parassiti vanno nel sangue progressivamente diminuendo, mentre aumentano di numero, e non di rado enormemente, i grossi fagociti racchiudenti zolle di pigmento, globuli rossi amebiferi, sporulazioni, ecc.: malgrado questa progressiva diminuzione dei parassiti, i sintomi clinici si possono continuamente aggravare fino alla morte. Il primo fatto si osserva per lo più nelle perniciose a breve decorso, il secondo in quelle a decorso protratto — anche di tre e quattro giorni (V. Oss. 27). Questa progressiva diminuzione dei plasmodi nel sangue del dito si può avere, anche quando l'*autopsia dimostra la presenza di numerosi plasmodi e di scissioni nei vasi cerebrali e nella milza o anche soltanto nel cervello*. Ma vi son casi, nei quali in tutti i visceri il reperto è scarso, o anche i parassiti sono del tutto scomparsi: in alcuni di questi la ragione dell'esito letale si trova nella presenza di gravi alterazioni degli endoteli dei vasi cerebrali e di numerose emorragie puntiformi, per le quali la pressione endocranica può essere notevolmente aumentata; in altri invece l'esame anatomo-patologico non dà ragione sufficiente. Quale sia in questi ultimi la causa del coma persistente e dell'esito letale, non può esser ricercato che per via d'ipotesi: non è inverosimile il pensare, ad es., ad alterazioni nutritive, prodotte negli elementi nervosi dalla pregressa invasione parassitaria, alterazioni non accessibili all'esame anatomo-patologico in molti casi, mentre in altri si rivelano con evidenti modificazioni istologiche delle cellule nervose, come è in una osservazione di perniciosa bulbare recentemente illustrata da *Marchiafava* (1).

*
* *

Dalle cose dette risulta, che non è possibile formarsi un concetto esatto della invasione parassitaria nel sangue dei perniciosi, senza studiare i varii organi, nei casi mortali. E poichè dalle co-

(1) V. Atti del Congresso di Medicina interna, ottobre 1890.

noscenze, che noi possediamo su questo argomento, si traggono elementi per spiegare la patogenesi di alcuni sintomi perniciosi, noi le esporremo brevemente.

Dopo le conquiste recenti sulla etiologia della malaria, si occuparono di queste ricerche istologiche *Guarnieri* (1) e *Bignami* (2). Questi, dallo studio dei varii organi in 20 casi di perniciosa, giunse ai seguenti risultati (3).

Senza occuparci delle alterazioni macroscopiche, ormai abbastanza note, dei varii organi (cervello, milza, fegato, midollo osseo, reni, intestini ecc.), diciamo solo delle alterazioni, che si rivelano all'esame microscopico. Nelle perniciose comatose si trova nei capillari del *Cervello*, specialmente della sostanza grigia, una ricchissima injezione di globuli rossi plasmodiofori. In generale si può dire, che i vasi di maggior diametro contengono minor numero di parassiti. Questi si ritrovano per lo più nelle diverse fasi del loro ciclo di vita, ma in genere ne predomina una. Le forme adulte pigmentate e quelle in sporulazione si trovano, a preferenza, entro i capillari, mentre, nelle piccole vene ed arterie, predominano le forme giovani senza pigmento. In rari casi non occorre di vedere così grande quantità di parassiti, ma si vedono però le traccie di una pregressa invasione parassitaria nei blocchi di pigmento libero, negli endoteli rigonfi e pigmentiferi, nei leucociti globuliferi e pigmentati.

Nella *Milza* occorre ordinariamente di vedere fatti, che dimostrano la fagocitosi del pigmento, dei parassiti, dei globuli rossi necrotici — I cordoni della polpa sono invasi da una quantità di globuli rossi, contenenti in gran parte parassiti, che allontanano gli elementi della polpa. In alcuni casi predominano le forme pigmentate, in altri le sporulazioni. Le forme semilunari mancano raramente, ma in genere sono esistenti in numero minore delle altre forme parassitarie. Nei cordoni della polpa però attraggono maggiormente l'attenzione, più dei parassiti, le grandi cellule bianche contenenti pigmento, in forma di blocchi, di bastoncelli, di granuli, globuli rossi scolorati, plasmodiofori, ottonati, e talora complete forme di sporulazione. Colla pigmentazione della polpa contrastano i follicoli malpighiani, i cui linfociti non contengono mai pigmento. Mentre i capillari sono ricchi di parassiti, pochi ne

(1) Guarnieri. — *Atti della R. Accademia medica di Roma* 1887.

(2) Bignami, *Ibidem* 1890.

(3) I quali furono confermati dalle ricerche fatte nella stagione malarica del 1891.

contengono le vene spleniche, e talora nessuno. Nel primo caso, i globuli rossi parassitiferi e i macrofagi, contenenti pigmento e frammenti di globuli rossi, sono vicini alle delicate pareti venose, mentre i globuli rossi normali si trovano accumulati nel centro del vaso sanguigno.

Lo studio della milza ci dimostra meglio la maniera, colla quale si compie la depurazione del sangue dai parassiti. Essa occorre principalmente per la inclusione di questi nei grossi fagociti, quindi per opera degli endoteli, e non soltanto delle forme adulte pigmentate, e d'intiere sporulazioni, ma ancora dei piccoli parassiti endoglobulari, quando i globuli rossi, che li contengono, furono colpiti dalla necrosi precoce.

Le osservazioni di *Guarnieri* sulle alterazioni del *Fegato* nelle perniciose, in gran parte confermate da *Bignami*, dimostrano la presenza di macrociti pigmentiferi, i quali talvolta occludono il lume dei capillari intralobulari, la pigmentazione degli endoteli, e delle cellule stellate di *Kupfer*. I parassiti sono in genere scarsi nel fegato, e più copiosi nelle diramazioni portali e nella rete capillare, che nelle vene sublobulari, dove predominano i leucociti melaniferi.

Insieme con queste alterazioni vascolari e delle cellule connettive, si trovano alterazioni delle cellule epatiche sotto forma di rigonfiamento torbido, atrofia, necrosi isolate o estese, e segni di neoformazione cellulare; di più *Bignami* ha dimostrato, che molte cellule epatiche contengono blocchi emoglobinici e frammenti di globuli rossi ottonati, che dànno la reazione del ferro. Questo reperto chiarisce, come per il fegato abbia luogo la eliminazione della sostanza colorante dei globuli rossi amebiferi precocemente morti, onde la policolia, frequente nelle perniciose, e l'ittero, che accompagna alcune forme gravi della infezione malarica.

Nei *Polmoni* si trova la rete capillare degli alveoli piena di fagociti pigmentati e globuliferi, i quali sovente mostrano segni di degenerazione. Nelle vene si vedono questi fagociti, in grossi accumuli, addossati alle pareti dei vasi sanguigni, dei quali, ne' tagli trasversi, si veggono occupare quasi un terzo. Quanto alle forme parassitarie, si può dire, che in genere prevalgono quelle forme, che ne' singoli casi si trovano in grande numero nel cervello. Raramente occorre di vedere endoteli pigmentati nei capillari o nelle piccole vene; ancora più raramente si vedono leucociti pigmentati nell'interno degli alveoli. Se venga dato di osservare casi di polmonite o bronco-polmonite, nelle perniciose a lungo decorso, colpisce il fatto della non fuoriuscita dei leucociti pigmentati nell'interno

degli alveoli, l'essudato essendo costituito dagli ordinari leucociti polinucleati.

Nei *Reni* il numero dei parassiti, così endoglobulari, come dentro le cellule bianche, è generalmente piccolo, in confronto con quello degli altri organi. Raramente occorre di vederli nei vasellini del glomerulo, mentre facilmente si veggono in tutti gli stadi nei capillari intertubulari; nelle grandi vene sono rarissimi. Al contrario i glomeruli sono ordinariamente pigmentati, e il pigmento si trova raccolto, ora in grandi cellule bianche, ostruenti il lume delle anse glomerulari, ora negli endoteli del glomerulo.

Quanto alle alterazioni estravascolari, oltre la ricordata pigmentazione degli endoteli, è da notarsi la desquamazione e la degenerazione degli endoteli della capsula di Bowmann, e le necrosi degli epiteli, specialmente dei tubuli contorti. Queste alterazioni sono verosimilmente di origine tossica.

Nell'*Intestino* occorre lo stesso reperto parassitario e lo stesso rapporto quantitativo fra il contenuto parassitario dei capillari e quello dei vasi più grandi, come negli altri organi. In un caso di perniciosa colerica si ritrovò la mucosa dello stomaco e dell'intestino tenue intensamente iperemica, con emorragie puntiformi e con rigonfiamento dei follicoli linfatici. All'esame microscopico si dimostrò un enorme accumulo di parassiti ne' vasi della mucosa, una estesa necrosi della parte superficiale della mucosa, e conseguente infiltrazione parvicellulare.

Il midollo delle ossa piatte (coste) è di color rosso bruno, quello delle ossa lunghe (femore) è per lo più rosso bruno nei due terzi superiore e inferiore, mentre nel terzo medio è di aspetto giallastro gelatinoso. La consistenza suol essere mollissima, quasi diffluente. Le forme parassitarie endoglobulari riempiono ordinariamente il lume dei vasi sanguigni del midollo; prevalgono le forme adulte, le sporulazioni e in alcuni casi le forme semilunari. Inoltre si trovano forme parassitarie anche al di fuori dei vasi sanguigni, dove però prevalgono, come nella milza, i grossi fagociti, in gran parte necrotici. In alcuni casi sono copiosi nei vasi del midollo i globuli rossi nucleati, i quali mai contengono parassiti.

I fatti principali, concernenti la distribuzione varia dei parassiti, si riassumono nel modo seguente: Il reperto parassitario è sempre notevolmente più grande nelle arteriole e nei capillari, che nei vasi più grandi e nelle vene, dove i globuli parassitiferi sono sempre mescolati a grandi quantità di emazie normali. Le forme adulte e di sporulazione tendono ad accumularsi in alcune

reti capillari, specialmente del cervello, dove, pel piccolissimo lume, sono grandi le resistenze circolatorie. Dal punto di vista della frequenza delle forme di sporulazione, al cervello seguono il polmone, la milza, il midollo delle ossa, il fegato, l'intestino; in alcuni casi l'intestino ne è più ricco degli ultimi organi. Le altre forme, le semilunari e le ovoidi, sono più abbondanti nella milza e nel midollo delle ossa, che non negli altri visceri. Finalmente nella milza, nel midollo osseo e nel fegato sogliono prevalere le forme incluse nei globuli bianchi, agenti come fagociti.

*
* *

Questi fatti, rivelati dall'anatomia patologica, ci fanno risalire alla interpretazione di alcuni sintomi, che si osservano nelle febbri perniciose.

Fra questi sintomi, quello, che più ha attirato l'attenzione degli osservatori, i quali hanno cercato in varie maniere di interpretarne la genesi, è il coma e, in genere, i fenomeni cerebrali.

È noto, che *Frerichs* descrisse gli accumuli di pigmento nei vasellini cerebrali, aggiungendo, che non di rado si trovano anche, nel cervello dei morti di perniciosa, delle occlusioni vasali prodotte da una specie di *coaguli bianchi*, simili a coaguli fibrinosi: ritenne anche, che l'alterazione meccanica del circolo potesse portare a lacerazione delle pareti vasali ed alla formazione di apoplessie capillari. Quanto al rapporto causale di queste lesioni con i sintomi clinici cerebrali, *Frerichs* si esprime con molta riserva: nota innanzi tutto, che si sono osservati casi, nei quali erano mancati sintomi cerebrali e pure il cervello si trovò melanotico: e d'altra parte casi, nei quali vi furono disturbi cerebrali, senza che all'autopsia si trovasse poi pigmentazione del cervello. Quest'ultimo fatto fu osservato da *Frerichs* sei volte, su ventotto casi d'intermittente cefalica Da questi fatti conchiude, non esservi dubbio, che i descritti sintomi cerebrali, nelle febbri intermittenti, possano occorrere anche senza melanemia, e che per ciò vi sono anche altre cause capaci di produrli: suppone in fine, che uno studio dei prodotti chimici, che si versano nel circolo per la distruzione dei globuli rossi, ci potrà avvicinare alla conoscenza di questi fatti.

Laveran, riconosciuta la natura parassitaria dei corpi pigmentati, attribuì all'accumulo di questi nei capillari cerebrali la genesi degli accidenti cerebrali, e, in specie, del coma: questi corpi, secondo *Laveran*, ostruiscono i capillari cerebrali, e

producono delle trombosi vascolari parassitarie. (1). Questa teoria risponde ad alcune delle obbiezioni, fatte all'ipotesi delle embolie e trombosi pigmentarie: il fatto che l'ostruzione dei vasi cerebrali è prodotta non da sostanze inerti (pigmento nero), ma da elementi parassitarî viventi, rende ragione, secondo *Laveran*, della rapidità di scomparsa dei sintomi cerebrali, che si osserva in molti casi, e dell'azione meravigliosa dei sali di chinina.

È evidente però, che anche questo modo di considerare la cosa non toglie di mezzo tutte le difficoltà, che lo stesso *Frerichs* aveva elevate contro la propria ipotesi. A noi pare, che le ricerche recenti permettano di concepire altrimenti la teoria meccanica dei sintomi cerebrali delle perniciose: queste ricerche, stabilita sopra basi sicure la dottrina del *parassitismo endoglobulare*, hanno messo in evidenza le alterazioni degenerative dei globuli rossi: per queste alterazioni i globuli invasi dal parassita offrono maggiore resistenza dei normali alla circolazione, onde viene, che si accumulino alla periferia dei vasi maggiori, e si soffermino o rallentino il loro circolo in alcuni territorii capillari, nei quali le alterazioni degenerative degli endoteli, secondarie al difetto di circolazione, divengono ragione nuova di stasi. All'esame anatomo-patologico delle perniciose comatose generalmente si trova aumento della tensione endocranica, ed una intensa iperemia della sostanza cerebrale, iperemia, che è sempre data *dall'accumulo nei vasi cerebrali di globuli rossi amebiferi*, mentre una grande quantità di globuli rossi normali si trova nei vasi maggiori: il sangue, che circola nella sottilissima rete vasale nel cervello, è sempre più alterato di quello, che si trova in altri visceri, ad es. nei polmoni, e, in genere, nei vasi di medio e grosso calibro. Ora a noi pare, che, di questi fatti, non si possa dare altra spiegazione, se non quella, che risale alle alterazioni meccaniche del circolo, di cui abbiamo parlato.

Allo stesso risultato porta l'osservazione, che nelle apoplessie capillari, i globuli rossi stravasati sono quasi tutti privi di parassiti, mentre i vasi cerebrali contengono, in grandissima prevalenza, globuli rossi amebiferi. Questa stasi di globuli amebiferi si deve dunque ritenere causa della intensa iperemia della sostanza grigia, dell'aumento della tensione cerebrale, delle apoplessie capillari, ecc. Solo eccezionalmente si trovano nei vasi cerebrali accumuli di blocchi di pigmento libero (trombosi pigmentarie), o accumuli di leucociti

---

(1) *Traité des fièvres palustres*, p. 482-83.

melaniferi (trombosi fagocitarie), e di rado anche forme parassitarie adulte libere o accumuli di spore libere (trombosi parassitarie nel senso proprio): *onde a questi fatti si deve dare, nella determinazione dei sintomi morbosi, importanza molto minore, che non alla stasi globulare, di cui abbiamo parlato.* Ora non è verosimile, che questo rallentamento circolatorio, e questo soffermarsi, nel cervello, degli elementi più alterati del sangue, rispettivamente a ciò che si osserva in altri organi, non siano causa di alterazioni funzionali, e, in alcuni casi, anche nutritive dei centri nervosi.

Le ricerche recenti permettono anche di rispondere alle note obbiezioni sollevate contro la teoria delle embolie o trombosi pigmentarie. In primo luogo, nel giudicare dei casi, nei quali, mentre in vita non vi era stato coma, all'autopsia si trova melanosi cerebrale, conviene tener conto della varia intensità della melanosi: conviene distinguere la melanosi delle pareti vasali, residuo di pregresse invasioni parassitarie, dall'accumulo attuale di parassiti dentro i vasi: conviene infine tener conto della rapidità, con cui si compie l'invasione parassitaria: debbono, infatti, essere molto diversi gli effetti sulle funzioni cerebrali, a seconda che l'invasione, ad es., di globuli rossi contenenti parassiti maturi, come si ha sull'inizio di un accesso, si compia in breve periodo di tempo (onde il coma fulmineo) o lentamente, per gradi, come si ha ragione di credere per alcuni casi. In secondo luogo nel giudicare dei casi, nei quali la morte avvenne in coma, senza che all'autopsia si trovi melanosi cerebrale, si deve tener conto del fatto accertato da noi (1), che alcune volte i vasi cerebrali si trovano pieni di globuli rossi, contenenti tutti o quasi tutti amebe non pigmentate, le quali possono anche essere in via di scissione o già scisse. Conviene anche tener conto di quei casi di perniciosa a decorso protratto, nei quali, persistendo il coma, la morte avviene, quando i parassiti sono del tutto o quasi scomparsi dal sangue, senza che gli effetti della invasione pregressa si siano dissipati. Di questi casi ci siamo già occupati.

Stando così ora la quistione, possiamo ritenere, che i fatti messi in evidenza dall'esame anatomo-patologico siano ragione sufficiente dei sintomi cerebrali delle perniciose, così del sopore, del coma, delle convulsioni, del delirio ecc., come dei sintomi di focolaio, quali l'afasia, l'emiplegia, i sintomi bulbari ecc.: mentre d'altra parte dobbiamo confessare, che non possediamo fatti a so-

---

(1) Marchiafava e Celli. — *Nouvelles études sur l'infection malarique* — Arch. ital. de Biologie 1887.

stegno dell'ipotesi della origine tossica di tali fenomeni. Mentre non si può dubitare, che si formino durante l'attacco malarico dei prodotti tossici, nessuno ha portato fatti a sostegno dell'opinione, che se ne formino di capaci a produrre gli effetti descritti: sicchè, per ora, non sarebbe possibile il sostenere una teoria chimica dei sintomi cerebrali, se non per via di esclusione, dimostrando cioè, che le alterazioni anatomo-patologiche, da noi ricordate, non formano un complesso concorde di fatti sufficiente a spiegare i fenomeni: ciò che a noi, per ora, non sembra possibile.

Oltre le alterazioni descritte nel cervello, che si possono chiamare prevalentemente intravascolari, non è infrequente trovare nei centri nervosi emorragie puntiformi, come se ne vedono in vita nella pelle della faccia e nella retina, le quali ora sono scarse, ora invece così numerose e ravvicinate e confluenti da dare un colorito rosso alla sostanza cerebrale.

Sulla patogenesi di queste emorragie puntiformi espressero recentemente la loro opinione *Bastianelli* e *Bignami*. Essi notarono i fatti seguenti:

1. Queste emorragie si ritrovano sempre nella sostanza bianca degli emisferi e del bulbo; più di rado nei limiti tra la sostanza bianca e la grigia: in questa ultima non si sogliono ritrovare;

2. Le emorragie sono costituite da globuli rossi normali, anche nel caso, che i capillari sieno pienissimi di globuli rossi parassitiferi e di parassiti liberi;

3. Generalmente si ritrovano intorno alle piccolissime arteriole e spesso intorno a vasellini trombizzati, nei quali gli endoteli sono alterati per la trombosi parassitaria.

E da questi fatti inducono, che le emorragie puntiformi avvengono verosimilmente per diapedesi attraverso le pareti alterate delle arteriole capillari, nelle quali la lentezza del circolo, che sarà massima nella sostanza bianca, dove la rete capillare è meno ricca e il lume dei vasi più sottile, che nella grigia, produce una stasi e, in alcuni casi, una vera trombosi.

Queste lesioni rendono ragione di alcuni fatti clinici, p. e. del coma persistente, malgrado la diminuzione dei parassiti, e del polso duro e pieno, già notato dal *Torti* in alcune perniciose letargiche.

Le alterazioni della mucosa dello stomaco e degli intestini, le quali conseguono alla invasione parassitaria dei capillari, chiariscono bene la patogenesi delle perniciose coleriche ecc. ecc.

Ma altri fenomeni perniciosi, quelli ad es. delle perniciose algide, cardialgiche, emorragiche ecc., sfuggono per ora ad una interpretazione, che abbia base di osservazione sufficiente; essendo queste forme d'infezione malarica, da noi, molto rare.

Il tumore acuto della milza è determinato da varî fattori, cioè dall'accumulo nella milza di una rilevante quantità di globuli rossi alterati, di leucociti pigmentati, globuliferi e plasmodiofori, di endoteli, leucociti necrotici, e di parassiti endoglobulari e liberi giovani, adulti e sporulanti. E però, mentre da questo ultimo reperto si rileva l'attività depuratrice della polpa splenica, per i primi è da considerarsi come principalmente spologeno il tumore acuto della milza. Di più, così nella polpa come nei follicoli di Malpighi, si trovano spesso numerosi elementi in cariocinesi.

*
* *

Sulle alterazioni dei globuli rossi non ritorniamo, dopo quanto si è detto sullo sviluppo endoglobulare dei parassiti; soltanto insistiamo sopra un fatto, appena accennato, cioè sulla dissociazione dal discoplasma della emoglobina, la quale non si converte in melanina, ma si dissolve nel plasma, dando la emoglobinemia, che, se sorpassa certe proporzioni, dà luogo alla emoglobinuria.

Delle emoglubinurie da malaria si occuparono fra noi recentemente *Rossoni*, *Bignami* e *Bastianelli*.

Marchiafava osservò un caso di perniciosa emoglobinurica, con tutte le caratteristiche lesioni renali, in un viaggiatore, che ne aveva già sofferto nel Congo, e che presentava i segni della infezione malarica cronica con enorme tumore della milza; il chinino, dato generosamente, e per injezione, trionfò della malattia, che lasciò una gravissima anemia, dalla quale assai lentamente si riebbe il paziente.

Nell'accesso emoglobinurico si ha ittero, tumore e dolorabilità del fegato e della milza; l'emoglobinuria dura poco più di 24 ore dopo iniziato il trattamento col chinino. Il reperto delle orine è quello, che si osserva in tutte le emoglobinurie: emoglobina, albumina, cilindri emoglobinici, granulosi ed epiteliali. — Cessata l'emoglobinuria, persiste in genere la presenza dell'albumina e dei cilindri, ma al terzo giorno le orine sono normali. In tutti i casi osservati da noi e da *Bastianelli*, e in un caso di *Rossoni*, furono constatate nel sangue le forme parassitarie estivo-autunnali. Di più *Bastianelli* e *Bignami* trovarono, che numerose forme parassitarie si mostravano apparentemente libere, forse incluse in

globuli rossi scolorati; che esisteva notevole macrocitosi e che nei macrociti e in molte emazie di volume normale, nei preparati colorati col turchino di metilene, si vedevano chiazze di colorazione bleu, le quali, secondo *Ehrlich*, rappresenterebbero alterazioni regressive del discoplasma.

Quanto alla patogenesi delle emoglobinurie nella malaria, tutto porta a ritenere, che, per una predisposizione individuale di vario grado, occorra nei globuli rossi una necrosi precoce con perdita della emoglobina, dopo l'invasione parassitaria, e anche in quei globuli rossi, che non furono invasi dalle amebe, forse per mezzo di sostanze tossiche (*Bignami*, *Bastianelli*) — Così che, in questi casi di emoglobinuria malarica la distruzione dei globuli rossi occorre in tre modi, cioè e per la conversione della emoglobina in melanina, e per la necrosi precoce del globulo rosso (globuli rossi ottonati), e per la dissociazione della emoglobina dallo stroma. Il secondo modo di morire dei globuli rossi occorre largamente in tutte le febbri gravi estivo autunnali, forse limitatamente anche il terzo; che se la emoglobinuria non si osserva costantemente, ciò dipende dal fatto, che la emoglobina disciolta nel sangue, quando non supera una certa quantità (*Ponfick*), non viene eliminata per le orine, ma determina la policolia, che si osserva in tutte le febbri gravi, e l'ittero, che accompagna molte di queste.

In una comunicazione recente alla Società Lancisiana (*Riforma Medica*, 9 giugno 1892) *Bignami* e *Bastianelli* riferiscono di due casi di emoglobinuria, in uno dei quali il reperto del sangue e degli organi fu negativo rispetto ai parassiti, mentre esistevano segni di malaria recentissimamente spenta, e nell'altro si potevano constatare soltanto le forme parassitarie non febbrigene e che indicavano aver preceduto attacchi febbrili. Tale emoglobinuria essi fanno rientrare nella serie dei fenomeni post-malarici.

A proposito di questi ultimi fatti, noi ricorderemo, che con questo nome s'intendono quelle manifestazioni morbose, le quali si verificano, quando non solo è cessata la febbre, ma nel sangue non si riscontrano più i parassiti, specialmente i febbrigeni. Oltre le febbri post-malariche, si hanno singoli quadri morbosi post-malarici, i quali devono mettersi a lato di quelli, che succedono ad altre malattie d'infezione (tifo, polmonite, scarlattina ecc.).

Così si hanno anemie, deliri acuti, emoglobinurie, che si svolgono in individui, nei quali l'infezione malarica acuta, con lo scomparire dei parassiti dal sangue, si è spenta da poco tempo; per la qual cosa noi dobbiamo distinguere tali fatti, come manifesta-

zioni morbose post-malariche, dalle perniciose deliranti, anemiche, emoglobinuriche. Nello stesso modo, come alcune sintomatologie nervose complesse, che ricordano la paralisi bulbare, la sclerosi a placche, alcune psicosi costituiscono, in alcuni casi, la sindrome propria di una infezione malarica perniciosa, come hanno recentemente osservato *Marchiafava*, *Torti*, *Angelini*; così, d'altra parte, gli stessi sintomi possono svolgersi dopo lo spegnersi della infezione acuta, come è dimostrato da casi illustrati recentemente da *Bignami*, *Bastianelli*, *Marchiafava*.

La distinzione de' fenomeni post-malarici, come fatti post-infettivi, da quelli delle infezioni perniciose, nel senso proprio, ha importanza per la terapia e pel pronostico; infatti, mentre per la terapia specifica, si vedono alle volte i fenomeni nervosi più gravi, ad esempio una emiplegia, una sindrome di paralisi bulbare acuta, scomparire in breve tempo, ciò non avviene, secondo la nostra esperienza, quando si tratta di fenomeni post-infettivi, i quali possono durare anche settimane e mesi. Si comprende bene, come, in questi casi, per la diagnosi differenziale, specialmente nelle forme larvate, sia indispensabile l'esame del sangue.

*
* *

I casi di febbre perniciosa, di cui segue la descrizione, sono riferiti sopra tutto collo scopo di dimostrare, ciò che si è descritto, intorno al reperto parassitario. Alcuni di essi, e specialmente i casi di perniciosa cerebrale. debbono esser considerati come esempio di una serie di casi simili, da noi osservati negli ultimi anni.

1.

Oss. 13. *Infezione malarica in un epilettico. Sezione Lancisi N. 54.*

Antonio Colino di anni 33, viene di fuori Porta del Popolo. Ha febbre da 5 giorni, che comincia nelle prime ore del mattino e cessa la sera. Milza grande, debordante.

6 Agosto — Alle 3 1[2 p. temp. 40, 4: all'esame del sangue si trovano numerosi plasmodi giovani, piccoli, discoidi, anulari e mobili, senza pigmento. Qualche globulo bianco pigmentato.

5. p. Lo stesso reperto, più alcune forme discoidi piuttosto grosse. Sudore profuso. La febbre cessa nella notte spontaneamente.

7 Agosto — 8 1[2 a. T. 37. Sangue: parecchi plasmodi grossi discoidi con granuli emoglobinici.

10 1[4 a. Lo stesso reperto, soltanto non si vedono forme con granulazioni emoglobiniche.

4 p. T 38. 3 — Plasmodi piccoli anulari e mobili. Forme con piccolissimo bloccheto di pigmento nel centro. - Scarsi globuli ottonati - globuli bianchi pigmentati.

La febbre aumenta senza brivido ; abbattimento.

Solfato di Ch. gr. 2,50 p. o

5 Agosto — Nella notte l'infermo cade in sopore.

Alle 8 a. si trova ancora assopito, in stato di grande abbattimento; risponde a stento e con voce fioca alle domande. Polso piccolo, frequente, molle. Respiro affrettato. Sudore profuso. T. 37. 6.

Ch. gr. 2 p. In. - Iniezioni ipod. di canfora e caffeina.

Nel sangue scarsissimi plasmodi s. p.

Molti globuli bianchi, ma la maggior parte non pigmentati.

10 1[2 a. S. come sopra.

Continua lo stesso stato di sopore. Angolo labiale destro abbassato. Labbra aride. Nelle urine non albumina, molti pigmenti.

12 m. T. 37. 7.

Nelle ore p. la t. si eleva fino ad un massimo di 38. 7.

3 p. Lo stato generale come sopra.

Sangue. Scarsi pl. s. pig. anulari, immobili (un po' più numerosi che non nel mattino). — Non gl. bianchi pigm.

Nuove iniez. di chinina (gr. 1 p. d.), e iniezioni eccitanti.

5 p. Idem. Sangue : 3, 4 pl. in un preparato.

L'infermo scosso e chiamato ad alta voce si riscuote, e risponde alle domande con voce debolissima. Giace in completo abbandono, coi muscoli più rilasciati nella metà destra del corpo, che a sinistra. Non può metter fuori la lingua. Tremore delle palpebre. Di tanto in tanto però si risveglia spontaneamente, e domanda ghiaccio o altro, qualche volta si è anche levato a sedere sul letto da sè.

Urine abbondanti nelle ultime 24 ore, (oltre 2 litri), fortemente colorate.

9 Agosto : Mattina. Ha un po' di cefalea, del resto si sente bene. Racconta di aver avuto altre volte attacchi simili al precedente con sintomi epilettici : ricorda di aver sentito i prodromi di un attacco convulsivo, durante la notte scorsa.

8 1[2 p. Ap. Sangue. Esame negativo.

Nulla di notevole nei giorni seguenti.

In questo caso si tratta di un epilettico, come risulta dall'anammesi, il quale ha avuto un attacco durante la febbre malarica, attacco di cui gl'infermieri — nella notte — non si sono accorti. Veduto, il mattino dopo, in uno stato di stupore postepilettico, pare, a prima giunta, sotto l'azione di una grave infezione malarica. L'esame del sangne non accordandosi però con questo concetto, mise sulla via della retta interpretazione diagnostica.

2.

Oss. 14. *Accesso febbrile prolungato*

Giuseppe Turazzi, robusto, proviene da Bracciano. Ha febbre dal mezzogiorno del 10 Agosto; il brivido gli durò a lungo; secondo il malato, la febbre è stata continua sino ad ora.

Milza poco ingrandita, non debordante.

Entra all'Ospedale l'11 Agosto.

4 p. Comincia il sudore. T. 38.

S. Molti pl. senza pig. grossi, discoidi, anulari, mobili.

Continua il sudore nella notte.

4 p. T. 38 -- 8 p 38 -- 12 p. 38,3.

12 Agosto -- 4 a. T. 38,4 -- 8 a. 37,7 -- 10 a. 37,4 -- 12 m. 37,6 -- 4 p. 38,2 -- 8 p 38,8 -- 12 p. 39,7.

8 a. S. Numerosissimi pl. molto grossi, alcuni grandi quasi 1|3 del glob. rosso, discoidi, anulari e mobili, tutti con granuli di pigm. periferico.

Leggera cefalea.

10 a. Reperto parassitario come sopra, più parecchi pl. pig. in gl. rossi ottonati.

Bim. ch. gr. 2 iniez.

3 p. Si lagna di cefalea; è un po' assopito.

S. Reperto come sopra; sono aumentati i gl. ottonati; più si vedono alcune forme discoidi con pigm. raccolto al centro o eccentricamente, in un gruppo di granuli liberi o in blocchetto.

La temp. si eleva senza brivido.

4 p. S. Si vedono solo gl. ottonati contenenti parassiti con granuli o blocchetti di pig. (reperto abbondante).

13 Agosto -- 4 a. T. 39,5 -- 8 a. 39,1 -- 7 1|2 a. 39,6 -- 4 p. 40,8 -- 8 p. 40,8 -- 12 p. 40,9.

8 a. S. Scarsi pl. con granuli di pig. o con blocchetto centrale in globuli ottonati, o tendenti all'ottonato. Gl. bianchi con blocchetti di pigmento.

9 1|2 a. Idem. *Non si trovano forme giovani.*

2 1|2 p. S. Ancora scarse forme con blocchetto centrale di pigm. *Non si trovano forme giovani.*

4 1|2 p. S. Ancora scarsissime forme con blocchetto centrale di pigm. Parecchi pl. senza pig. discoidi, anulari, mobili.

Gl. bianchi pig. alcuni con blocchetti di pigm.

6 p. L'infermo è abbattuto, affannato.

Bim. ch. gr. 2 iniez.

14 Agosto -- 4 a. T. 39,3 -- 8 a. 38,2 -- 12 m. 37,5 -- 4 p. 36,9 -- 8 p. 36,7 -- 12 p. 36,7.

8 1|4 a. Continua lo stato di abbattimento.

S. Piuttosto scarsi pl. senza pig., alcuni in gl. ottonati. Scarsi gl. bianchi contenenti blocchetti di pig.

Solf. ch. gr. 1 *p. o.*

3 1|4 p. S. Reperto come sopra, più scarsissimi pl. con gran. di pig. in gl. ottonati o tenlenti all'ottonato.

5 p. S. Reperto come sopra, ma molto diminuito, scarsissimo.

15 Agosto -- Seguita l'ap. completa. Benessere. Nel sangue, solo scarsissimi pl. senza pig. immobili.

Il 16 reperto negativo; l'infermo, seguitando a prender solfato di chinina, si rimette rapidamente.

In questo caso l'attacco terzanario si prolunga, conservando la forma della propria curva, malgrado l'amministrazione di forti dosi di chinina. Dei parassiti pochi si sviluppano sino a dare le forme giovani della nuova generazione, e questa appare nei globuli rossi molto tardi, quasi 24 ore dopo l'inizio della febbre. Il fatto si può spiegare, ammettendo che la chinina, quando si trova nel sangue in quantità sufficiente, impedisca alle forme giovani l'invasione dei globuli rossi: quando per la eliminazione del rimedio, questo non si trova più nel circolo in dose sufficiente, allora l'invasione avviene: onde la comparsa ritardata dei giovani plasmodi e il prolungamento dell'accesso.

3.

Oss. 15. *Pern. soporosa delirante.* — *Sezione Lancisi N* 12.

Bracciante, proviene di fuori Porta Cavalleggeri, dove ha preso le febbri, che porta da quattro giorni.

Il 25 luglio alle 5 p. entra all'ospedale: è assopito, risponde a stento, non ricorda nulla della malattia.

Sangue — Reperto abbondante: molti pl. senza pig. o con granulini periferici di pigmento, quasi tutti in globuli ottonati - Molte forme con pig. centrale. Forme fusate endoglobulari di varia grandezza con pigmento lungo l'asse. Forme rotonde endoglobulari con pigmento disseminato. Forme semilunari adulte, e rotonde adulte in disgregazione.

Globuli rossi ottonati in disgregazione: l'emoglobina si raccoglie in masse, delle quali una circonda il parassita, lasciando parte del globulo scolorato.

Globuli bianchi pigmentati, alcuni di aspetto necrotico.

Cloridrato di Chin. gr. 2 per iniezione ipod.

26 — Lo stato generale è leggermente migliorato.

Sangue — (ore 11 a). Reperto come sopra: meno numerose le forme endoglobulari o libere della fase semilunare.

Cloridrato di Ch. gr. 2 p. In. ipod.

Alle 5 p. il reperto è molto diminuito.

È molto abbattuto. Cloridrato di Ch. gr. 1 p. In. ipod.

27 — Pare che nella notte abbia delirato; continua l'abbattimento.

Nel sangue sono scarsissime le amebe e le forme con pig. centrale; prevalgono le forme della fase semilunare. Molti globuli bianchi con pig. nero e rugginoso.

Continua a prender chinina.

Il 28, 29 e 30 seguita a delirare, specialmente la notte, tentando di fuggire dal letto. Nel sangue, soltanto forme endoglobulari e libere della fase semilunare e molti globuli bianchi pigmentati.

Nei giorni successivi cessa il delirio, succede uno stato di benessere: si seguitano a vedere forme semilunari, flagellati ecc.: fino al 2 agosto globuli bianchi pigm.

26 Luglio — T. 12 m 38,2 — 4 p. 38,3 — 6 p. 38,1 — 8 p. 38,9 — 12 p. 38,4.

27 Luglio — T. 4 a. 37,5 — 7 a. 38 — 12 m. 37,1 — 5 1|2 p. 39,2.

È del tutto apirettico nei giorni seguenti.

In questo caso è notevole la persistenza dei sintomi cerebrali per alcuni giorni dopo la scomparsa dei parassiti del ciclo pirogeno, mentre restavano nel sangue solo forme della fase semilunare e globuli bianchi pigmentati.

4.

Oss. 16. *Perniciosa soporosa con anemia gravissima*

Sezione Lancisi N. 27 — Uomo di media età: proviene da Foggia, dove da circa una settimana fu preso, la prima volta, da febbre; fu posto in treno e trasportato a Roma. Entra all'ospedale nella notte del 30 Luglio in stato gravissimo; è assopito, non parla. Il medico di guardia verso le 2 a. inietta gr. 2 di Bim. ch.: il mattino del 30 uguale iniezione di 1 gr.

Alle 4 p. lo stesso stato. Nel sangue del dito la maggior parte dei globuli rossi contengono plasmodi senza pigm., alcuni anche 2, 3 parassiti: poche forme con pigm. centrale: molti globuli bianchi pigmentati. Febbre alta (tra 39 e 40).

31 Luglio — Nella notte si ha la defervescenza.

Continua nel mattino lo stato di sopore.

Ciò che colpisce sopra tutto, è lo stato gravissimo di anemia. (Emogl. Fleischl. 34-35).

Nel sangue (9 a) la quantità dei parassiti è ancora abbondantissima: si osservano le stesse forme del giorno antecedente; inoltre forme semilunari endoglobulari.

Terapia — Dalle 2 a. del 30 alle 9 a. del 31 riceve per iniez. ipod. gr. 6. di bimuriato di chinina.

Alle 12 m. del 31 s'iniettano col metodo Ziemmssen circa cmc. 120 di sangue defibrinato nel tessuto sottocutaneo delle coscie.

Alle 4 p. lo stato generale è migliorato: l'infermo risponde alle domande; non ricorda nulla del viaggio da Foggia a Roma. T. 37,5 P. 120.

Alle 5 p. Emogl. 35 (Fleischl).

Nel sangue ancora numerosi pl. senza pigm.; scarsissimi con pig. centrale; glob. bianchi con pig. nero e rugginoso.

Terapia — Bim. di Ch. per iniez. ipod. gr. 1, 5.

Il 1. Agosto apiressia: il miglioramento è notevole.

Emogl. 36. (Fleischl). Nel sangue è diminuito notevolmente il numero dei parassiti; si trovano pl. senza pigmento o con granulini periferici di pigm., generalmente in glob. ottonati, più scarse forme della fase semilunare; molti macrociti e microciti: molti macrofagi pigmentati.

Bim. di Ch gr. 2 per iniez. nella giornata.

Il 2 Agosto seguita il miglioramento. Nel sangue solo globuli bianchi pigm. e scarsissime semilune.

3 Agosto — Emogl. 35 (Fleischl).

Sangue: come sopra. Più, macrociti nucleati e microciti.

4 — Come sopra.

5 — L'infermo dice di sentirsi bene; mangia molto (due litri di latte al giorno, mezzo pollo, minestre ecc.). Prende la mistura Baccelli. (Ferro, Arsenico, Chinina).

Sangue — Scarse semilune; enormi macrofagi con ammassi colossali di pig. alcuni di aspetto necrotico: macrociti, glob. rossi con prolungamenti mobili (poichilociti).

6 — Prosegue il miglioramento. Il reperto parassitario diminuisce, però compaiono scarsi plasmodi giovani senza pigm.

La sera ha febbre. Bim. di Ch. gr. 1 p. Iniez. ipod.

Nei giorni seguenti seguita il miglioramento; prende Chinina, Arsenico, Ferro. Le semilune scompaiono dal sangue il 9 Agosto.

Il 26 Agosto Emogl. 66-68.

Il sintoma culminante in questo caso è la gravissima ed acuta anemia, la quale consigliò la pratica della trasfusione alla Ziemmssen. E' notevole, che i sintomi cerebrali cessarono, mentre ancora la cifra dell'emoglobina si manteneva bassissima.

Il sangue presentò acutamente quelle alterazioni, che si trovano nelle anemie gravi (macrociti, poichilociti ecc.) (1)

---

(1) Questa osservazione e le tre, che seguono, sono state raccolte insieme col Dott. G. Bastianelli.

5.

Oss. 17. *Perniciosa tetanica.* (*Quotidiana perniciosa*).

Marini Francesco, giovane robusto di 20 anni, bracciante. Ha avuto febbri malariche l'anno scorso, non quest'anno fino al 30 Luglio. Il 30 ebbe il primo attacco febbrile: la mattina del 31, verosimilmente prima di essere ripreso dalla febbre, si recò a piedi al luogo del lavoro (fornace fuori Porta del Popolo). Nel mezzogiorno circa fu trovato dal cugino, che l'ha trasportato all'ospedale, in coma: ebbe dal medico del luogo iniezioni di Chinina. Entra all'ospedale verso le 6 p.

È in coma completo: trisma (non si riesce anche dopo molti sforzi ad aprirgli la bocca); le braccia sono in contrattura, l'avambraccio esteso e prono, la mano e le dita flesse: la contrattura tetanica ad intervalli cessa, poi riappare improvvisamente: comprimendo i vasi e i nervi degli arti, nei periodi di rilasciamento, non si determina l'attacco. Non c'è opistotono. Gli arti inferiori sono contratti in estensione, i piedi in flessione plantare e posizione tendente al varo: la contrattura aumenta ad intervalli, ma non cessa mai completamente. Ventre avvallato. Respiro costale superiore (80 circa al minuto), stertoroso; il ventre si avvalla nell'inspirazione. Polso 120 molle, piuttosto ampio: cuore destro dilatato.

Gli occhi sono deviati in alto e all'esterno: pupille ampie, reagenti alla luce.

Di tanto in tanto l'infermo ha attacchi, durante i quali aumenta la rigidità del tronco, e il bacino si solleva: vi è incompleta erezione dell'asta.

Riflessi rotulei esagerati: i superficiali normali.

8 1|2 p. T. 39,7. Iniez. Bim. di chinina gr. 3.

9 p. 38,3 (dopo un impacco freddo).

12 p. 39,8.

1. Agosto 2 a. T. 40.

Morte alle 2 1|2 a.

L'esame del sangue, alle 6 p. del 31 Luglio, non dimostra che scarsi corpicciuoli endoglobulari con pig. centrale, e alcuni glob. bianchi pigmentati.

Autopsia (1 Agosto 9 a.).

La tensione della dura madre è aumentata; le meningi intensamente ipercmiche: la sostanza grigia centrale fortemente melanotica: nessuna emorragia.

Edema polmonare bilaterale: cuore sano.

Milza assai molle, melanotica: i corpuscoli di Malpighi, non pigmentati, sono evidentissimi.

Fegato molle con melanosi poco intensa.

Vie biliari ripiene di bile.

Intestina normali, piene di bile.

Reni assai iperemici.

Midollo osseo non intensamente melanotico.

Esame microscopico.

I capillari cerebrali sono del tutto riempiti di globuli rossi, ciascuno dei quali contiene un corpicciuolo con pigmento centrale; alcuni corpicciuoli simili, si vedono liberi. Invece il sangue di una vena e di una arteria cerebrale contengono pochissimi plasmodi.

Nella milza si vedono moltissimi corpicciuoli con pigmento centrale endoglobulari, liberi e in globuli rossi scolorati; questi ultimi sono piuttosto abbondanti. Mancano i grossi fagociti (macrofagi). Non si vedono alterazioni nucleari nelle cellule della polpa e dei follicoli.

Nel midollo osseo il reperto parassitario è come nella milza; di più si vedono alcuni corpi fusati endoglobulari.

Nei capillari del fegato la maggior parte dei globuli rossi non contengono parassiti. Le cellule epatiche contengono numerosi granuli emoglobinici e rugginosi; in alcune cellule epatiche trovansi contenuti interi globuli rossi di color oro vecchio.

È un esempio di perniciosa gravissima, rapidamente mortale, determinata da una sola generazione di parassiti della quotidiana. L'esame microscopico dimostra una gravissima invasione parassitaria nei centri nervosi, mentre nel sangue del dito il reperto era assai scarso. È anche degno di nota il fatto, che l'attacco pernicioso si svolse nel secondo giorno di malattia, dopo un primo attacco febbrile di poca importanza.

6.

Oss. 18. *Perniciosa con sintomi cerebrali e bulbari.*

Biancini Vincenzo — Viene di fuori Porta S. Lorenzo, dove ha preso le febbri da due giorni Tre giorni prima dell'ingresso nell'Ospedale stava bene e parlava bene. È portato all'Ospedale in stato gravissimo; il medico di guardia fa subito iniezioni di chinina. (29 Agosto 1890).

La mattina del 29 è assai abbattuto, quasi in stupore: parla scandendo le parole e le sillabe lentissimamente, risponde a stento alle domande. Si nota: paresi assai marcata del facciale a sinistra; lingua deviata a sinistra; pupille uguali; la forza muscolare uguale nei due lati; non disturbi della sensibilità; i riflessi profondi e superficiali normali; vescica pienissima.

Nel sangue parecchi plasmodi senza pig., qualcuno in globuli ottonati; molti macrofagi pigmentati.

Iniezioni di Bimuriato di ch. gr. 1,50.

Il 30 Agosto alla visita del mattino si trova: persistente la disar-

tria e la deviazione della lingua; sensorio un po' ottuso; vescica piena (si è costretti a siringare regolarmente l'infermo): temperatura subfebbrile.

Nel sangue, (ore 10 a.) scarsissimi plasmodi con granulini pigmentari e globuli bianchi con grosse zolle di pigmento. Le orine contengono tracce di albumina.

Il 31 persiste la paresi del facciale destro e dell'ipoglosso, persiste la disartria; la voce è nasale per paresi del velo pendulo. L'infermo cammina barcollando, nella notte ha orinato spontaneamente. Nel sangue si trovano solo globuli bianchi pig. È apirettico.

1. Settembre. È ripreso il mattino dalla febbre. (T. 38.6) Bimuriato di Chinino gr. 1 per iniezione.

Nel sangue solo pochi leucociti pigmentati.

Il 2 Settembre si aggravano di nuovo i sintomi bulbari dopo un nuovo attacco febbrile sopraggiunto nella notte. L'infermo perde le orine: è stupido nell'espressione del viso e nel parlare. Nel sangue, solo pochi fagociti pigmentati.

Dopo nuove iniezioni di chinina si ha un rapido miglioramento, che si accentua nei giorni seguenti, mentre l'infermo va prendendo chinina, arsenico, ferro. Nel sangue sino al giorno 5 si seguitano a vedere leucociti pigmentati, poi più nulla. I varii sintomi nervosi scompaiono successivamente, ma persiste la disartria, limitandosi ad uno scandimento poco pronunziato della parola. L'infermo il 20 settembre vien perduto di vista.

In questo caso, come in altri da noi osservati, nei quali si svolgono durante l'invasione parassitaria sintomi cerebrali (sopore, stupidità ecc.) e bulbari, come la disartria, la paresi di alcuni nervi bulbari, ecc., si osserva una maggiore persistenza di questi ultimi: i quali scompaiono lentamente e successivamente, molti giorni dopo che l'infezione attuale è cessata.

7.

Oss. 19. *Infezione perniciosa in un vecchio* (*N. 52 Sezione Lancisi*)

È un vecchio di circa 70 anni, cantoniere sulla ferrovia di Tivoli: racconta di avere da molto tempo febbri intermittenti, ed insiste sul fatto, che dopo gli attacchi si assopiva, e dormiva profondamente. Entra all'ospedale il 1. Settembre in stato grave: risponde a stento alle domande, ha memoria incompleta della malattia: domanda con insistenza di mangiare.

All'esame obbiettivo si trovano i segni di una grave arterioscle-

rosi: tumore di milza: emorragie puntiformi nella pelle del tronco e degli arti: lingua deviata a destra: polso piccolo.

Nel sangue, numerosissimi parassiti: pare che circa la metá dei globuli rossi sia colpita: in alcuni si trovano fin 3-4 plasmodi. Si trovano forme in vario periodo di sviluppo, plasmodi senza pig., con pig. periferico e centrale, forme di scissione, scarsissime semilune: numerosissimi globuli bianchi pigmentati (fin 13-15 in un campo Leitz). I corpicciuoli con pig. centrale hanno volume molto vario: alcuni sono minori di 1/4 del globulo rosso, altri quasi come il globulo rosso; tra questi estremi si vedono tutti i gradi di passaggio.

S'iniettano 2 gr. di bim. chinina.

Nelle ore p. il reperto parassitario si mantiene uguale a quello già notato: sono aumentati i globuli ottonati. Verso le 4 p. l'infermo cade all'improvviso in gravissimo abbattimento: non risponde alle domande: i muscoli contratti sono agitati da violento brivido; polso piccolo.

Si fanno nuove iniezioni di chinina e di eccitanti.

L'infermo muore alle 5 a. del giorno due.

Autopsia.

Sostanza grigia cerebrale di color rosso scuro. Edema sottoaracnoidale — Dilatazione dei ventricoli cerebrali — Piccoli focolai di rammollimento recente nel ponte — Sclerosi delle arterie cerebrali. Cuore dilatato ed ipertrofico: placche ateromatose nell'aorta e nelle valvole aortiche: miocardio bruno.

Polmoni molto antracotici.

Milza grande, nerissima, non molto molle: follicoli assai bene visibili.

Fegato intensamente melanotico, ingrandito; molta bile nella cistifellea. Anche l'intestino contiene molta bile,

Il midollo del femore è rosso scuro nel terzo superiore ed inferiore: il midollo delle costole è intensamente bruno.

Reperto parassitario:

Nel cervello tutti i globuli rossi contengono parassiti: predominano i plasmodi senza pig. o con granulini di pig.: scarsissime forme con pig. centrale, non sporulazioni.

Molti endoteli dei vasi cerebrali sono pigmentati.

Anche nella milza predominano i pl. senza pig.: scarsissime semilune. Quasi tutti i globuli bianchi sono pigmentati: vi è inoltre molto pig. libero.

Nel midollo osseo, oltre le forme parassitarie, che si vedono nella milza, si trovano numerose forme rotonde e ovoidi endoglobulari con pig. a bastoncelli disseminato o raccolto, mobile o immobile (forme giovani della fase semilunare).

Questa osservazione ed altre analoghe dimostrano l'andamento subdolo, che può avere nei vecchi l'infezione malarica; occorre

qualche volta di trovare un abbondantissimo reperto parassitario in individui, nei quali l'esame clinico non autorizza a sospettare l'estrema gravezza dell'infezione: la morte, preveduta da chi ha fatto l'esame del sangue, può avvenire poche ore dopo l'apparire dei sintomi perniciosi.

8.

Oss. 20. *Perniciosa comatosa.* (7 Decembre 91).

Corazza Antonio, di anni 36, lavora fuori Porta del Popolo. — È malato da otto giorni con febbri intermittenti, di cui non si conosce il tipo. Il 6 Decembre stava abbastanza bene, tanto che passò la sera bevendo coi compagni. Ma verso la mezzanotte fu preso da brivido intenso, febbre altissima, e poco dopo cadde in coma.

È portato all'Ospedale in coma alle 8 a. del 7 Decembre, dove subito gli furono fatte iniezioni di bim. ch. e di sostanze eccitanti.

L'infermo è in coma profondo con completa risoluzione muscolare: i riflessi profondi sono aboli i a destra, quasi aboliti a sinistra, i riflessi superficiali mancano del tutto. Respiro raro, rumoroso, breve, irregolare, interrotto di tanto in tanto da lunghe pause.

P. 110 regolare, molle.

Il colorito dell'infermo è terreo, la milza poco ingrandita (i compagni raccontano, che prima di queste l'infermo non ha avute altre febbri).

8 a. T. 37. 1 — 12 m. 37. 4 — 3 p. 37. 7.

Sangue — numerosissimi plasmodi senza pig., molti corpi con pigmento centrale. Discreto numero di forme semilunari adulte e giovani, corpi rotondi, fusati ecc. Molti gl. bianchi pig. grandi, ricchi di granulazioni splendenti.

Sebbene a brevi intervalli si facessero durante il giorno nuove iniezioni di chinina, di canfora ecc. alle 4 p. avvenne la morte.

Autopsia.

Meningi iperemiche, asciutte: circonvoluzioni cerebrali appiattite per aumento della tensione sottodurale.

Cervello melanotico: i capillari sono ripieni di gl. rossi contenenti corpi con blocchetto o con aghi centrali mobili di pigm.

Milza di volume doppio del normale, poco rammollita, nera.

Fegato melanotico e ocraceo nello stesso tempo.

Midollo delle costole ricchissimo di parassiti per lo più pigmentati; contenente anche molti glob. rossi nucleati (in uno di questi si vede un parassita!).

Nulla di notevole negli altri organi.

9.

Oss. 21. *Perniciosa con sintomi cerebrali d'irritazione*

(aspetto meningitico.)

Ragazzo di 12 anni, vien portato all'Ospedale da persone, che non sanno nulla della storia, nella notte tra l'11 e il 12 Novembre. Ha febbre altissima: il medico di guardia ordina un impacco freddo, dopo il quale la temperatura scese a 38,8, e pratica iniez. di Ch. bim. gr. 2.

Alla visita del 12 Settembre alle 8 a. si trova: infermo pallidissimo, di colorito terreo; alcune emorragie cutanee sul petto. Milza ingrandita, non debordante. Polso raro. Si riscuote prontamente agli stimoli, anche leggeri.

Cuore dilatato a destra.

S. — Molti plasmodi senza pig. Scarse forme semilunari. Parecchi globuli bianchi pigmentati.

4 p. S. — Lo stesso reperto.

L'infermo è caduto in sopore. Borbotta poche parole in modo incomprensibile. — Motus carpentes et ludentes. — Vescica ripiena. Denti stretti; mucose aride, fuligginose. Notevole iperestesia superficiale e profonda. Vomito.

Dopo le 4 p. cominciano convulsioni tonico-cloniche, che seguitano per più ore. Quindi l'infermo cade in collasso. Polso piccolo, raro, aritmico; cianosi. Coma profondo.

4 a. T. 39 — 12 m. 37,1 — 4. p. 37 — 8 p. 36 — 12 p. 36,9.

Muore alle 4 a. del giorno 13 Novembre, sebbene lungo il giorno 12 si fossero successivamente iniettati gr. 4 di Bim. ch.

Autopsia. — Grave anemia della cute e delle mucose: emorragie sulla cute del petto, delle spalle, dell'addome, e delle coscie. Cranio un poco asimmetrico. Dura madre tesa. Pia madre povera di sangue. Corteccia cerebrale melanotica: la sostanza bianca è povera di sangue. La sostanza grigia del bulbo e del midollo è iperemica.

Polmoni liberi: edema nelle parti posteriori del polmone destro. Il cuore destro è dilatato, e vuoto di sangue; il miocardio di color bruno. Antracosi dei polmoni e delle glandole peribronchiali.

Intestina meteoriche; fegato sollevato; milza non debordante dall'arcata costale, aumentata di volume, melanotica, con capsula inspessita e tesa. Cistifellea piena di bile. Reni melanotici, con glomeruli poco distinti. Il fegato presenta una melanosi prevalentemente perilobulare. Il midollo delle ossa piatte è di color rosso scuro. All'esame microscopico si trovano amebe senza pigmento, con pigmento ed in sporulazione, in quantità grandissima specialmente nei vasellini della corteccia cerebrale.

10.

Oss. 22. *Perniciosa comatosa (decorso protratto).*

G. B. campagnolo di anni 60 entra all'ospedale il 10 Agosto 1886 dicendo avere avuto vari accessi nei giorni scorsi. Nel pomeriggio del giorno 10 è apirettico, ma abbattuto, pallido. Si amministrano grammi 2. di cloridrato di chinina. Nella notte é preso dalla febbre, e cade nel coma. Il giorno 11 Agosto alle 9 a. continua il coma profondo: si fanno iniezioni di chinina. Il sangue contiene numerosi plasmodi senza pigmento, ed alcuni corpi con bloccheto di pigmento centrale. Per tutto il giorno continua il coma: nel sangue, alle 5 p., lo stesso reperto parassitario.

Il giorno 12 alle 8 a. si trova una notevole diminuzione nel numero dei plasmodi senza pigmento: ma se ne vedono altri pigmentati e in scissione. Si fanno nuove iniezioni di chinina. Per tutto il giorno seguita il coma profondo, il respiro si fa frequente e superficiale, il polso piccolo e frequente. Alle 4 p. sudore: nel sangue i plasmodi senza pigmento sono divenuti scarsissimi: si trovano molti globuli bianchi pigmentati.

Il 13 Agosto ancora coma profondo; pupille ristrette; emorragie puntiformi nella cute delle palpebre, della fronte e nella congiuntiva bulbare. Nel sangue, alle 8 a., si trovano solo scarsissimi plasmodi senza pigmento immobili, e globuli bianchi pigmentati. Nelle ore pomeridiane, lo stesso stato generale, e lo stesso reperto parassitario nel sangue.

14 Agosto 6 p. Morte.

11 Agosto -- 4 a. 38,6 -- 8 a. 39,6 -- 12 m. 40,2 -- 40,2 -- 4 p. 40,7 -- 8 p. 40,6 -- 12 p. 40,6.

12 Agosto -- 4 a. 40,6 -- 8 p. 40,2 -- 12 m. 39,1 -- 4 p. 38,7 — 8 p. 39,1 -- 12 p. 39,7.

13 Agosto -- 4 a. 39,7 -- 8 a. 39,5 -- 12 m. 39,2 -- 4 p. 39,3 -- 8 p. 39,6 -- 12 p. 38,9.

14 Agosto -- 4 a. 40,2 -- 8 a. 40,3 -- 12 m. 40,3.

Il malato per tutto il tempo, che ebbe febbre, fu sempre in coma, sempre supino, senza riscuotersi agli stimoli più forti.

All'autopsia si trovarono emorragie puntiformi cerebrali e retiniche, nei capillari del cervello scarsissimi plasmodi senza pigmento: tumore splenico nero: ipostasi polmonare.

È questo un esempio di quella serie di casi, nei quali la febbre alta ed i sintomi cerebrali persistono per parecchi giorni, sebbene la quantità dei parassiti, sotto l'azione del rimedio specifico, vada continuamente diminuendo. L'esame anatomo-patologico dà ragione del progressivo aggravamento dei sintomi cerebrali e dell'esito letale. La febbre può avere, come in questo caso, un andamento subcontinuo.

11.

Oss. 23. *Perniciosa comatosa (febbre quotidiana)*

N. N. campagnolo robusto, proveniente da Maccarese, ha febbre da otto giorni. La mattina del 6 agosto fu preso dalla febbre per istrada, mentre si recava al lavoro: portato all'ospedale, alle 4 p. cade in coma. Ha tinta subitterica, tumore di milza, febbre alta (T. 40.5). Nel sangue si trovano numerosissimi plasmodi senza pigmento; in alcuni globuli rossi se ne vedono due, tre, quattro in diversi piani; alcuni corpi con pigmento centrale, e parecchie forme di scissione: molti globuli bianchi pigmentati. Si somministrano gr. 3,50 di cloridrato di chinina, parte per iniezione ipodermica, parte per bocca. La febbre cade nella notte: la mattina del giorno 7 si trova l'infermo risvegliato dal coma: risponde alle domande, ma dimostra ottundimento mentale. Alle 8 a. il reperto parassitario è costituito da numerosissimi plasmodi mobili, senza pigmento, scarsissimi pigmentati, alcuni in via di scissione. La temperatura è di 37. Si amministra gr 1,50 di chinina. Tutto il giorno persiste l'apiressia (nelle ore pom. T. 36,8). Alle 4 p. l'infermo è sveglio, risponde lentamente alle domande, si lagna di cefalea; l'esame del sangue dà risultati simili a quelli del mattino. Ma la sera, verso le 9 p. l'infermo è ripreso dalla febbre (T. 40 5), e ricade nel sopore.

Il giorno 8 alle 7 a. persistono il sopore e la febbre. Si fanno nuove iniezioni di chinina, e si amministrano eccitanti. Alle 9 a. la temperatura è notevolmente diminuita (37,2): il reperto parassitario è pure diminuito: si trovano scarsi plasmodi senza pigmento, alcuni corpi con pigmento centrale, e molti globuli bianchi pigmentati. Lo stato soporoso continua per tutta la giornata; alle 4 p. si fa di nuovo l'esame del sangue, con risultato simile a quello ottenuto il mattino.

La sera e la notte ritorna la febbre; (temperatura massima 39).

La mattina del giorno 9 l'infermo è molto abbattuto, presenta colorito itterico, ma non è più in sopore. (T. 38). Nel sangue si trovano scarsissimi plasmodi e globuli bianchi pigmentati.

L'infermo migliora rapidamente.

Il giorno 10 si trovano ancora nel sangue scarsissimi plasmodi; molti globuli bianchi pigmentati, e scarsissime forme semilunari. L'ittero diminuisce; si risveglia l'appetito. (T. mass. nella giornata 37.6).

Il giorno 11 è del tutto apirettico; nel sangue scarsissime semilune, macrociti, globuli rossi nucleati, globuli bianchi pigmentati.

E' un esempio di quotidiana con due attacchi perniciosi, a cui l'infermo giovane, robusto ed energicamente curato, sopravvisse.

12.

Oss. 24. *Perniciosa comatosa eclamptica. (terza recidiva di febbri)*

Tommaso di Cesari, di anni 8, viene dalle Tre Fontane. Ha avuto febbri per 12 giorni nel mese di Luglio, ora è alla terza recidiva. Ha febbre da 3 giorni: il 22 Settembre ebbe il brivido verso le 8 a., il 23 verso le 7 a. La febbre sarebbe stata continua. Il 23 Settembre portato all'ospedale è posto al letto N. 2 Lancisi. È pallidissimo: si riscuote agli stimoli, ma non risponde — P. frequentissimo, debole — Milza grande, ventre tumido — T. sopra i 39.

Ore 10 a. — S. Numerosissimi plasmodi senza pigmento: pl. con granulini di pigm. in minor numero: alcuni corpi con blocchetto centrale di pig. e sporulazioni (grandi tra 1[4 e 1[5 di gl. rosso). Semilune giovani. Glob. bianchi con blocchetti di pigm.

Bim. ch. gr. 2 p. In.

12 m. T. 39. Da quest'ora la temperatura si abbassa fino alla morte

12 m. *Bim. ch. gr. 1 p. In.*

2 p. Iniezioni di Caffeina, canfora ecc.

2 1[2 p. Convulsioni tonico-cloniche, trisma: nistagmo verticale. Riflessi profondi conservati, superficiali aboliti. Manca ogni reazione agli stimoli.

S. — Reperto come sopra, ma aumentato: specialmente numerosissimi i pl. s. pig. discoidi, anulari e mobilissimi.

Molti gl. bianchi pigmentati.

3 p. Morte.

24 Settembre - Autòpsia.

Cadavere pallidissimo.

Cervello melanotico, sostanza bianca poco punteggiata.

Polmoni congesti, un po' edematosi.

Cuore sano.

Poco liquido sieroso nelle pleure e nel pericardio.

Fegato melanotico, cistifellea piena di bile.

Milza grandissima, con follicoli iperplasici, polpa color prugna, non molto molle (tumore cronico con tumore acuto ricorrente).

Reni — Sostanza corticale pallida, con strie giallognole: stelle venose molto iniettate.

All'esame microscopico, a fresco, si trova: nel cervello, numerosissime sporulazioni, alcune grandi 1[3 circa del gl. rosso, altre più: molti corpi con blocchetto centrale di pig.: accumuli di spore libere occludenti alcuni capillari (trombosi di spore).

Nella milza il reperto non è così abbondante come nel cervello; si vedono corpi con pigm. centrale, plasmodi giovani, semilune giovani e adulte.

Nel midollo osseo reperto abbondantissimo di corpi rotondi, ovoidi, fusati e semilune giovani (in quasi tutte le forme il pigmento è irregolarmente disseminato). Non sporulazioni.

Nel fegato il reperto parassitario è come nella milza, ma scarsissimo. Gli endoteli epatici e le cellule stellate di Kupfer sono pigmentate.

In questo caso, come negli altri descritti, il reperto parassitario è caratteristico delle forme perniciose, tanto che è possibile la diagnosi della infezione grave solo per l'esame del sangue. E' notevole il reperto parassitario nel cervello. La distribuzione dei parassiti nei varii visceri è caratteristica.

13.

Oss. 25. *Perniciosa delirante (febbre subcontinua)*

Domenico De Rossi, di anni 18, robusto, lavora fuori Porta del Popolo. È stato bene fino al 21 Agosto: verso le 11 a. è stato preso da brividi e febbre, che non é più cessata. Entra all'ospedale il 22 Agosto nelle ore pom.

22 Agosto — 4 1[2 p. T. 39. 5 — 8 p. 41. — 12 p. 40. 8.
4 1[2 p. Sudore.

S. Molti pl. con gran. di pigm., parecchi in gl. ottonati. Scarse forme con blocchetto centrale.

23 Agosto — 4 a. T. 39. 4 — 8 a. 40. 2 — 12 m. 39. 4 — 4 p. 40. 5 — 8 p. 40. 7 — 12 p. 41. 2.

Nella notte fa due impacchi freddi. Ha vomito frequente.

8 a. È tranquillo.

S. Scarsissimi pl. senza pig. discoidi, anulari e bacilliformi. Scarsissimi gl. b. pigm.

9 1[2 a. pl. s. p. come sopra: scarsissimi pl. discoidi con uno o due granulini finissimi di pigmento. Una forma con blocchetto centrale di pig., piccola: un'altra piú grossa, grande 1[3 circa di un gl. r. con accenno di sporulazione.

Scarsissimi gl. b. pig.

3 p. Forte cefalea, abbattimento.

S. Il reperto è notevolmente aumentato.

Si vedono: discreto numero di pl. senza pigm. piccoli, discoidi, anulari e mobili (prevalenti i primi e i secondi): plasmodi discoidi ed anulari con granulini finissimi di pigm. o con contorno oscuro: una forma con blocchetto centrale di pigm. in gl. raggrinzato — grande circa 1[3 di un glob. rosso normale — una forma con pigmento centrale mobile della stessa grandezza in gl. rosso ben conservato.

Scarsissimi gl. b. con blocchetti di pigm.

4 3|4 p. S — reperto come sopra.

Un corpo con granuli centrali di pigm. grande circa 1|3 del gl. rosso normale, in gl. rosso ottonato.

Alcuni gl. bianchi con blocchetti di pigm.

24 Agosto. 4 a. -- T. 38. 8 -- 8 a. 38. 7 – 10 1|2 a. 38. 4 — 12 m. 39. – 4 p. 38. 1 – 8 p. 38. 8. -- 12 p. 38. 2.

8 a. S. Discreto numero di pl. di media grossezza, anulari e discoidi, *tutti* con evidenti granulini di pigm., alcuni in gl. rossi ottonati o tendenti all'ottonato.

Scarsi gl. bianchi pigm.

11 a. S. reperto come sopra, ma un po' più scarso il numero dei parassiti — parecchi pl. pig. in gl. rossi ottonati.

Gl. bianchi con blocchetti di pigm.

2 3|4 p. S. ancora pl. con granulini di pigm. discoidi, anulari e *mobili* in gl. rossi normali e ottonati (in minor numero che non nel mattino). — Una forma con blocchetto centrale piccola (1|6 circa del glob. rosso.)

4 1|4 p. S. Reperto come sopra, più una forma anulare giovanissima.

25 Agosto. 4 a. T. 40. – 8 a. 39. 7 – 12 m. 40. 5 – 2 p. 89. 7 -- 4 p. 40. – 8 p. 38. 4 – 12 p. 37. 1.

Nella notte l'infermo ha avuto un brivido.

8 1|2 a. È agitato.

S. Discreto numero di pl. senza pigm. discoidi, anulari e mobili alcuni con contorno oscuro – nessuno con granuli evidenti di pigm.

Scarsissimi gl. bianchi pigm.

9 1|2 a. *Bim. ch. gr. 1,50 In.*

10 a. Stato di eccitamento gaio.

S. Idem.

1 p. Impacco freddo.

3 1|2 p. Continua l'eccitamento gaio.

S — pl. senza p. in discreto numero coma sopra — una forma discoide con granulini di pigm. appena visibili.

Parecchi gl. b. pigm.

S. — Idem.

6 p. *Bim. ch. gr. 2 In.*

26 Agosto. 4 a, T. 37. — 8 a. 36. 7 — 12 m. 36. 5 — 4 p. 35. 7 — 8 p. 36. 6 — 12 m. 37. 7.

Nel mattino si trova l'infermo attonito, pare abbia qualche volta allucinazioni paurose, parla lentamente, ride spesso.

8 1|2 a. S — Discreto numero di pl. senza pigm. discoidi, anular e *mobili*. Pl. con granulini di pigm., alcuni in gl. ottonati.

Solf. ch. gr. 2 p. o.

11 1|4 a. Reperto come sopra, forse diminuito. Scarsissimi gl. bianchi pigm.

2 3|4 p. Ap. lo stato generale quasi come sopra: parola lenta e un po' scandente.

S. scarsi pl. con e senza granulini di pigm. in gl. ottonati. Scarsi glob. bianchi con blocchetti di pigm.

4 3|4 p. Idem

Seguita la parola scandente: l'infermo parla a stento, pronunziando incompletamente molte sillabe, tanto che alcune parole sono incomprensibili. I movimenti grossolani delle labbra e della lingua sono normali. Riflessi profondi evidenti. Lingua impaniata coi bordi arrossati, umida. Riconosce bene i luoghi e le persone.

6 p. Solf. di ch. gr. 1 p. o.

Nella notte, continuo vaniloquio gaio.

27 Agosto. 4 a. T. 38. 4 — 8 1|2 a. 37. 5 — 12 a. 37. 2 — 4 p. 38. 2 8 p. 38. — 12 p. 37. 8.

Aspetto quasi tifoso: lingua e labbra secche: continua a parlare lento e scandendo: vaniloquio.

8 1|2 a. *Sol. ch. gr. 1 p. o.*

S. — scarsissimi pl. senza pigm. in globuli normali e tendenti all'ottonato. *Molti* gl. bianchi, parecchi con blocchetti di pigm.

11 a. S. In un preparato un solo plasm. senza pigm. in globulo ottonato.

Verso il mezzogiorno prende gr. 2 di Sulfonal.

5 p. È assopito.

S. reperto negativo.

6 p. *Solf. ch. gr. 1 p. o.*

Più tardi in un nuovo preparato si trova un solo pl. senza pig.

28 Agosto — Ap. Ha passato la notte tranquillamente — Ora è calmo, non delira: parla molto più rapidamente e nettamente di ieri.

8 a. *Solf. ch. gr. 1 p. o.*

4 p. Si accentua il miglioramento.

S. Reperto negativo.

31 Agosto — Sta perfettamente bene: appetito.

È un caso di febbre subcontinua per prolungamento e subentranza di accessi, di origine terzanaria. All'esame del sangue si trovano le forme di una sola generazione parassitaria, fatto evidente negli esami del 22 e 24 Agosto, le quali però si sviluppano con una certa distanza di tempo, a gruppi, in modo che il reperto, transitoriamente, si fa complesso (vedi esami del 23 Agosto).

La febbre decorsa senza sintomi gravi fino al giorno 25, si aggrava rapidamente senza però sintomi perniciosi. I sintomi perniciosi — l'eccitamento, il delirio ecc. — compaiono più tardi, dopo l'amministrazione della chinina, sebbene la temperatura discendesse e il reperto parassitario si facesse rapidamente o pro-

gressivamente più scarso. Lo stato grave durò poco più di due giorni.

È notevole in questo caso il persistere dei sintomi perniciosi per due giorni malgrado la progressiva diminuizione dei parassiti. Le varie forme parassitarie scompaiono successivamente per l'azione della chinina; ultimi restano nel sangue i plasmodi senza pigmento, i quali scompaiono dopo l'atrofia dei globuli, che li contengono (gl. ottonati). Anche in questo caso l'esame del sangue permette di prevedere l'aggravarsi dell'infezione.

14.

Oss. 26. — *Febbre subcontinua, divenuta intermittente terzanaria dopo l'azione della Chinina.*

Puliti Bartolomeo, viene da Pratica di Mare. Racconta di aver avuto 9 giorni fa un attacco febbrile, poi due giorni di Ap., quindi un nuovo attacco, poi un giorno di Ap., quindi per 4 giorni febbre quotidiana con brivido verso le ore 10 a: l'ap non sarebbe però mai stata completa.

Ha preso parecchie volte chinina.

Evidente tumore di milza.

24 Luglio — 11 a. T. 40. — 12 m. 39. 8 — 4 p. 39. 6 — 8 p. 39. 6 12 p. 38. 7.

8 a. S. grossi pl. discoidi, anulari, mobili quasi tutti con granulini di pig. periferici — parecchi in gl. ottonati.

Gl. b. pigm.

10 1[2 a. S. Reperto come sopra: sono più abbondanti i globuli ottonati.

4 p. S. Il reperto è molto diminuito: si vedono pl. in globuli ottonati e forme con blocchetto centrale di pigm. Pl. senza p. giovanissimi.

5 1[4 p. S — Reperto ancora scarsissimo — Sono scomparsi i globuli ottonati — Scarsissimi pl. senza pigm. Scarsissime forme con blocchetto centrale.

25 Luglio. 4 a. T. 39. 3 — 8 a. 39. 6 — 12 m. 38. 6 — 4 1[2 p. 40. 3 8 p. 39. 4 — 12 p. 38. 7.

8 a. S. Ancora una forma con blocchetto centrale. Scarsi pl. giovani, mobili, senza pigm.

Gl. bianchi pigm.

10 a. S. I giovani pl. senza pig. sono aumentati di numero. Alcuni pl. con granuli di pig alla periferia.

Gl. bianchi pigm.

3 1[2 p. S. Discreto numero di pl. senza pigm. Scarsissimi con gran. di pig. Qualche gl. bianco pigm.

4 1[2 p. Leggera agitazione: diarrea. S. Reperto come sopra, più una forma semilunare giovane endoglob.

Molti gl. bianchi pigm.

6 p. *Solf. ch. gr. 2 p. o.*

26 Luglio — 4 a. T. 38. 7 — 8 a. 37. — 12 a. 36. 5 — 4 p. 36. 7 — 8 p. 38. 5 — 12 p. 38. 7.

8 a. L'infermo è tranquillo.

S. Scarsi pl. grossi con pigm. in granuli finissimi, alcuni in gl. ottonati. Parecchi gl. b. con blocchetti di pigm.

10 3[4 Cefalea. Diarrea.

S. Reperto come sopra, in oltre una forma con blocchetto centrale di pigmento.

4 3[4 p. S. scarsissimi pl. *grossi* con gran. di pigm. Molti globuli bianchi pigm.

27 Luglio - 4 a. T. 39. 4 -- 8 a. 39. 6 — 12 m. 40.1 (impacco freddo) 1 p. 39. 5 — 4 p. 41. — 8 p. 40. 6 — 12 p. 38. 8.

7 1[2 a. Continua la cefalea, la diarrea è cessata: lingua arida.

S. scarsi pl. senza pig., alcuni piccolissimi.

Scarsi gl. bianchi pigm.

10 1[2 a. S. scarsi pl. senza pig. anulari.

4 p, Leggero assopimento.

S. scarsi pl. senza pigm. Una forma con blocchetto centrale. Una sporulazione libera. Scarsi gl. bianchi pigm.

5 p. *Bim. ch. gr. 2. In.*

28 Luglio — 4 a. T. 37. 5 — 8 a. 37. — 12 m. 36. — 4 p. 36. 5 - 8 p. 38. 3 — 12 p. 38. 4.

8 1[2 a. abbattimento. Mucose aride.

S - scarsi gl. bianchi pigm.

5 1[2 p. Notevole miglioramento nello stato generale.

S - scarsi gl. b. pigm.

29 Luglio - 4 a. T. 39. 4 — 8 a. 38. 5 -- 12 m. 39 — 4 p. 38. 9 — 8 p. 38. 3 — 12 p. 38.

9 a. L'infermo è tranquillo.

S. scarsiss. pl. con gran. di pig. in gl. ottonati.

Scarsi gl. b. pigm.

3 1[4 p. S. scarsis. gl. b. pigm. In un gl. bianco si vede inclusa una forma con blocchetto centrale di pigm.

Una semiluna endogl. giovane.

Non si vedono forme giovani ameboidi.

Il mattino del 30 l'infermo è Ap: seguita a prender chinina. Guarigione completa.

In questo caso la febbre comincia subcontinua. Nel sangue si trovano prevalenti le forme di una sola generazione: ma insieme con queste si trovano, in molti esami, forme parassitarie più avanzate nello sviluppo. Dopo l'amministrazione della chinina, uno scarso

numero di parassiti seguita a svilupparsi, e son tutti nello stesso grado di accrescimento: in altre parole persiste nel sangue solo una certa quantità di parassiti appartenenti alla generazione prima predominante. Corrispondentemente la febbre diventa intermittente terzanaria.

L'attacco, che segue alla seconda amministrazione di chinina, sebbene abbia temperatura elevata, pure non è accompagnato da disturbi nello stato generale.

15.

Oss. 27. *Perniciosa comatosa con febbre subcontinua di origine terzanaria.*

Balletti Luigi di anni 31; ha lavorato ad Ostia. Venuto di là a Roma, è stato preso da febbri, che ora lo travagliano da 7 o 8 giorni: pare abbia avuto intervalli di Ap. Poche volte ha avuto brivido. Vien portato all'ospedale il 9 Agosto e messo in letto al N. 2 Lancisi.

10 a. L'infermo è abbattuto, un po' istupidito, ricorda con difficoltà e si contraddice facilmente. Polso buono. Si lagna di forte cefalea, e dice di veder poco e confuso. Ha febbre mite.

Milza grande; emorragie puntiformi nel tronco; grande pallore.

Sangue - Numerosissimi plasmodi: si vedono forme piccole anulari e mobili senza pig., forme piú grandi discoidi e anulari con pigm. alla periferia, forme con bloccheto di pigmento centrale o con pigmento centrale in granuli mobili.

Scarsissime sporulazioni. Parecchi gl. b. pig. con protoplasma granuloso e con granulazioni grandi splendenti. Molti globuli ottonati.

Bimur. ch. gr. 3 p. In.

12 m. T. 39. 2.

3 1|4 p Sangue. Il reperto pare diminuito, diminuiti specialmente i globuli ottonati. Del resto, si vedono le stesse forme parassitarie: prevalgono i piccoli plasmodi anulari senza pigm., a questi seguono i corpi con pigm. centrale: se ne vedono alcuni liberi, ed altri in cui sembra iniziata la scissione. Una scissione rinchiusa in glob. rosso scolorato, grande circa 1|3 del globulo rosso.

Sono diminuiti i globuli bianchi pigm.

L'infermo è caduto in sopore, si riscuote a fatica: delirio incoerente, agitazione. P. 124 molle.

Cuore destro dilatato.

4 p. T. 41. 1 *Iniez. di bim. ch. Caffeina e Canfora.*

Impacco freddo.

L'infermo è caduto in coma profondo. Dopo l'impacco si ha un miglioramento notevole, ma passeggero; l'infermo si riscuote, chiamato, e risponde a stento. P. 95.

8 p. T. 39. 8 *Bim. ch. gr.* 2 *In.*

11 p. *Id. gr.* 1 *Idem.*

Si seguita nella notte a fare iniezioni eccitanti.

12 p. 39. 2.

10 Agosto 4 a. T. 38. 2 — 8 a. T. 38. 6.

Seguita il coma. *Bim. ch. gr.* 1 *In.*

8 a. Sangue. Molti pl. senza pig. discoidi e *mobilissimi*: alcuni anulari piccolissimi: forme con granulini periferici di pigmento.

Scarsissime forme con blocchetto centrale di pigmento. Non globuli ottonati. Molti globul. bianch pigmentati, specialmente con blocchetti di pigmento.

9 1|2 a. Seguita il coma profondo.

S. Molti pl. senza pigm., alcuni mobili, scarsissimi con granulini di pigm. Gl. bianchi pig. come sopra.

Le orine contengono una discreta quantità di albumina, e cilindri granulosi.

12 m. T. 40,5. P. 84 duro - cerebrale.

3 1|4 p. Coma - Non reagisce alle punture di spillo, neppure fatte sul viso: rilasciamento completo.

S. Il reperto è molto diminuito; prevalgono i plasmodi senza pig.: scarsissime forme con granulini periferici o con blocchetto centrale di pig. Molti pl. senza pig. sono in gl. ottonati o tendenti all'ottonato.

Molti gl. bianchi pigmentati.

4 p. T. 39,9. P. 104 molle.

Stato generale come sopra. Le pupille reagiscono ancora alla luce e agli stimoli meccanici.

Si fanno impacchi freddi.

Bim. ch. gr. 1 *iniez. Caffeina ecc.*

Continua il coma profondo per tutta la notte.

11 Agosto -- 4 a. T. 39,4 -- 8 a. 40,5.

8 a. Rantolo tracheale. P. 140.

S. Scarsi pl. senza pig. alcuni in gl. ottonati. Moltissimi gl. bianchi pig. alcuni grandissimi e con pigmento nero e rugginoso: gl. bianchi contenenti parassiti.

10 a. Rep. identico.

12 m. T. 40,5.

3 1|2 p. Continua il coma profondo e la completa risoluzione muscolare.

S. Numerosissimi gl. bianchi pig., alcuni giganteschi.

4 p. T. 39,3 -- 8 p. 41 -- 11 p. 41.

Dopo la mezzanotte avviene la morte.

Autopsia.

Cute pallidissima.

Dura madre non tesa. Vene della P. M. piuttosto povere di sangue. Cervello: sostanza corticale pallida, non iperemica, nè melanotica: emorragie puntiformi nella sostanza bianca degli emisferi, e sottocorticali: nulla nel bulbo.

Cuore -- Volume normale, pesa gr. 307. La cavità v. destra piena di grumi gelatinosi; nella sinistra poco sangue disciolto.

Polmoni -- Emorragie sottopleuriche: polmonite ipostatica. Congestione ed edema polmonare.

Perisplenite e periepatite cronica.

Milza molle, nera — cm 18 per 12.

Fegato congesto, con melanosi diffusa.

Reni di volume normale, glomeruli ben visibili, sostanza dei tubuli contorti pallida, grigio-giallognola.

Reni — emorragie puntiformi nella mucosa. Stomaco ed intestina ricchi di bile.

All'esame microscopico a fresco, si trova: Milza — moltissimi fagociti carichi di pigmento, di globuli rossi ottonati e di parassiti: parassiti endoglobulari scarsissimi: si vedono soltanto alcune forme senza pigmento endoglobulari, alcuni corpi con blocchetto centrale, e scarse sporulazioni: più alcune forme endoglobulari ovoidi (giovani corpi semilunari ?)

Cervello — Si vedono pochi capillari con globuli rossi amebiferi (nelle varie forme: pl. senza pig., con granulini di pigm. e sporulazioni). È grave la degenerazione e la pigmentazione degli endoteli.

È un esempio di perniciosa comatosa con febbre subcontinua da più generazioni parassitarie; prevalenti sono due generazioni, una di forme adulte e prossime a sporulare, l'altra di forme giovani. E' notevole il fatto, che i parassiti vanno gradatamente diminuendo fino a scomparire nel sangue del dito (in seguito al l'amministrazione della chinina), mentre d'altra parte lo stato generale progressivamente si aggrava. E' notevole in oltre il fatto, che si è potuto assistere allo svolgersi della forma perniciosa fin dall'inizio, senza che la cura più energica abbia potuto arrestarla, sebbene la cura fosse cominciata prima che si avesse un vero stato pernicioso: l'esame del sangue in fatti aveva condotto a prognosticare il progressivo aggravamento.

16.

Oss. 28. *Perniciosa comatosa (di origine terzanaria)*

Augusto Bernardi, di anni 33, robusto. E' stato per circa un mese a Maccarese, dove non ha mai avuto febbre; poi è venuto

a Roma, dove è stato per circa 15 giorni senza febbri, lavorando presso Ara Coeli — Da otto giorni è malato con febbre terzana, di cui gli accessi cominciano con brivido. Vien portato all'Ospedale il 6 Settembre in coma, e messo a Lancisi letto N. 52.

6 Settembre — 3 1|2 p. Coma. T. 39. 2.

S. numerosi plasmodi senza pigmento discoidi, anulari e mobili: scarsi con granulini di pigmento. Scarsi corpi con blocchetto centrale di pigmento o con pigmento centrale mobile (grandi 1|4 1|5 del globulo rosso) — Scarse semilune adulte.

Parecchi globuli bianchi pigmentati.

Bim. ch. g. 2 p. In.

Chiamato, non si riscuote: reagisce torpidamente alle punture.

Riflessi superficiali aboliti: solo i cremasterici si ottengono debolissimi in seguito ad un forte eccitamento. Riflessi profondi vivaci e pronti. Le pupille reagiscono alla luce.

Colorito terreo — Milza molto grande, dura.

5 p. *Bim. di ch. gr. I p. In.* — *Caffeina.*

8 p. Idem T. 39.

11 1|2 p. Idem T. 38. 5.

7 Settembre. Reagisce prontamente alle punture: mostra di comprendere, apre con difficoltà la bocca, e mette fuori la lingua: pare che non veda: non parla.

Polso frequente, piccolo, molle.

8 a. — T. 38. *Bim. ch. g. 1 In.* Caffeina.

S. — prevalgono i plasmodi senza pigmento per lo più anulari. — Scarse forme semilunari adulte. — Parecchi glob. bianchi pigmentati.

12 m. T. 38. 2.

2 1|2 p. Stato generale invariato.

S. — il reperto è molto diminuito: scarsi plasmodi senza pigmento, alcuni in globuli ottonati.

Molti globuli bianchi pigmentati, alcuni con blocchetti di pigmento. Scarse forme semilunari.

4 p. T. 38. — 12 p. T. 37. 9 *Bim. ch. gr. 1 In.*

8 Settembre — E' agitato, delira, parla a fatica con movimenti esagerati delle labbra, pronunziando indistintamente specie le labiali, e scandendo un poco le sillabe.

4 a. T. 37. 2 — 8 a. T. 37. 3.

9 1|2 a. Ap. S. — molte semilune e corpi rotondi. — Scarsissimi corpi con pigmento centrale. Molti globuli bianchi pigm.

12 m. T. 36. 2.

3 1|2 p. Si lagna di forte cefalea: ma lo stato generale è

molto migliorato. S. Molti corpi semilunari, ovoidi e fusati alcuni disgregantisi.

Parecchi gl. bianchi pig.

Seguita l'apiressia.

9 Settembre — Si sente molto meglio: seguita però il disturbo della parola: parla lentamente, sorvolando su alcune sillabe, e pronunziando con difficoltà alcune consonanti, specie le labiali (bradiloquia, scandimento, insufficienza motoria delle labbra e della lingua).

9 a. S. Parecchie forme semilunari adulte. Alcuni glob. bianchi pigm.

L'infermo migliora rapidamente nei giorni seguenti: prende regolarmente gr. 2 di solf. ch. p. d.

Il 12 Settembre persiste ancora un leggero imbarazzo della parola. Nel sangue, ancora parecchie semilune adulte, e globuli bianchi pigm.

L'apiressia continua sino al 21 Settembre: l'infermo si rimette completamente bene. Nel sangue, sempre lo stesso reperto (semilune, corpi rotondi, flagellati e spesso gl. bianchi pigm.), che va però facendosi progressivamente più scarso.

Il 21 Settembre verso le 11 a. si sente male (tendenza al vomito, cefalea, ecc.), e la temperatura sale sopra i 38. Da questo giorno, mentre i parassiti scompaiono completamente dal sangue (già negli esami del 22 e 23 Settembre non riusciva di trovarne), comincia una febbre quotidiana remittente o intermittente, che cessò del tutto il 5 Ottobre. Durante tutto questo periodo febbrile l'esame del sangue diede sempre risultato negativo, l'azione della ch. si mostrò del tutto inefficace.

In questo caso all'accesso pernicioso, durante il quale il sangue presentò il caratteristico reperto parassitario, segue un periodo di apiressia di circa dieci giorni, nel corso dei quali si amministrarono regolarmente due grammi di solfato di chinino p. d.: nel sangue si trovarono, durante questo intervallo di tempo, forme parassitarie appartenenti al gruppo delle semilune. Scomparse queste, insorse una febbre intermittente evidentemente non malarica, perchè nel sangue non si trovarono mai parassiti, nè i sali di chinina valsero a modificarla: l'esame obbiettivo più accurato, non rivelò lesioni capaci di spiegare questa febbre. L'infermo uscì dall'ospedale completamente guarito e ristabilito nelle forze.

17.

Oss. 29. *Perniciosa emiplegica.*

Uomo di media età, pallido, debolissimo: vien ricevuto nell'ospedale di S. Spirito il 26 Settembre 1889 (sezione Baglivi). Egli accusa male alla testa, non ha febbre, anzi la temperatura è subnormale, non ha tumore splenico debordante. Messo in letto, poche ore dopo perde la conoscenza, e diviene emiplegico a sinistra con paralisi facciale dello stesso lato, emianalgesia e abolizione dei riflessi profondi, seguitando sempre ad avere temperatura subnormale. Mentre si sta ricercando con esame accurato la ragione di tale avvenimento, l'esame del sangue rivela la presenza di numerosissime amebe endoglobulari la maggior parte senza pigmento. Sottoposto alle iniezioni endovenose di chinina, l'infermo dopo due giorni guarì, rimanendo però molto anemico.

In questo caso la temperatura massima rettale, durante l'infezione acuta fu di 37. 9, nella notte tra il 25 e il 26 Settembre. La guarigione seguì rapidissimamente, per la scomparsa dei sintomi cerebrali, i quali non lasciarono traccia alcuna. Ma la cifra dei globuli rossi discese il 26 Settembre a 1.950.000.

18.

Oss. 30. *Perniciosa emorragica*

Una signora, dimorante da pochi mesi in una borgata della campagna romana, dopo aver sofferto per due giorni di dolore di testa, esacerbante alla sera, fu presa, il 5 Febbraio 1888, da grave malessere, e da epistassi, la quale, cominciata come leggero gemizio, si fece sempre più copiosa. Trasportata il mattino seguente a Roma era in tale stato di abbattimento, che si dovè subito porla in letto.

Alla prima visita si trovò l'inferma debolissima, che parlava a fatica, e mandava lamenti; l'epistassi continuava; la pelle, specialmente del collo, del petto e dell'addome, era coperta di emorragie; il gemizio di sangue dalle gengive era continuo. La temperatura era 40., il polso piccolo, frequente, la respirazione frequente, il colorito della cute terreo, la milza poco ingrandita. Si fece il tamponamento delle cavità nasali, si ordinarono due grammi di bisolfato di chinina, limonee idrocloriche. ecc.

Nella notte agitazione, subdelirio, enterorragie, vomito sanguigno.

Al mattino la temperatura 39. 8, la depressione delle forze allarmante, il sensorio ottuso. L'esame del sangue dimostrò *numerosissimi plasmodi endoglobulari senza pigmento mobili, pochi con blocchetto*

centrale e nei vari stadi della scissione. Allora si somministrarono per via ipodermica, durante la giornata, quattro grammi di Bicloroidrato di chinina: verso la mezzanotte, con sudore abbondante, cessò la febbre, e si arrestarono le emorragie.

Nel giorno seguente, la malata si era alquanto riavuta; si ebbe un leggero accesso febbrile, e si proseguì l'uso della chinina.

L'ammalata, profondamente anemica e debolissima, ebbe un aborto di tre mesi al terzo giorno dell'apiressia. All'aborto seguì emipares; destra accompagnata da parziale afasia prevalentemente sensoriale. Da queste paralisi si riebbe in un mese circa, mentre miglioravano la sanguificazione e le condizioni generali. Rimasero però per lungo tempo uno stato di debolezza psichica con facile emotività, e un insieme di sintomi (scandimento della parola, esagerazione enorme dei riflessi ecc.) da ricordare il quadro della sclerosi a placche. Ma anche di queste successioni morbose guarì completamente.

Il caso è degno di essere ricordato, perchè è una febbre perniciosa sorta durante l'inverno, ma determinata dalle forme parassitarie estivo-autunnali, per la gravezza e la varia sede delle emorragie, che l'accompagnarono, infine per le successioni morbose.

19.

Oss. 31. *Perniciosa emorragica.*

Ricci Sante, di 38 anni, robusto. È stato ad Ostia un mese: ma solo da 5 giorni è malato. La malattia è cominciata con sonnolenza e grande debolezza: racconta, che, se si gettava in terra, si addormentava subito: tanto che dovette abbandonare il lavoro. Gli pareva di avere febbre, ma molto mite: cefalea, ottusità mentale, poi stato di istupidimento.

Viene all'ospedale in uno stato di grande abbattimento, tendenza al sonno, aspetto stupido.

Tutto il tronco è sparso di emorragie puntiformi: le mucose sono pallidissime.

30 Luglio 12 m. T. 37. 6 — 4 p. 37. 3 — 6 p. 38 — 8 p. 37. 9 — 12 p. 38. 5.

Si fanno iniezioni ipod. di chin. bim. e di canfora.

S. numerosissimi pl. senza pig. nelle varie forme. Moltissimi gl. bianchi pig giganti.

31 Luglio — 2 a. T. 38 — 5 a. 38. 2 — 9 a. 37. 9 — 12 m. 37. 9 5 p. 37. 7 — 8 p. 37. 2 — 11 p. 37. 3.

8 a. S. ancora numerosi pl. s. p. molti in gl. ottonati — scarse semilune.

Moltissimi gl. b. pigm. grandi, mononucleati, con granulazioni grosse splendenti.

5 p. S. Il reperto parassitario è come sopra, ma molto diminuito.

Si seguita la stessa terapia (bim. ch. e canfora per In.).

1 Agosto — Lo stato generale è notevolmente migliorato, l'Ap. completa.

Nel sangue, scarsi pl. in g'. ottonati senza pig. Scarsissime semilune.

Molti gl. bianchi pigm. come sopra.

Il 2 Agosto — Continua il miglioramento.

Nel sangue solo glob. bianchi pigm.

Il g. 3 reperto negativo — L'infermo va lentamente rimettendosi, durante il mese, dallo stato di anemia, in cui era caduto.

20.

Oss. 32. *Perniciosa colerica.*

Cupidi Giuseppe di anni 54, proveniente dalla Porta S. Giovanni, (Capannelle) cuoco, è portato in vettura all'ospedale, accompagnato da una guardia municipale alle ore 2 p. del 5 settembre 1890. Egli è malato dal giorno 2 dello stesso mese. E' in istato di notevole ambascia, e, lasciato a sè stesso, delira; ha il viso attonito, le pupille dilatate, la cute di tutto il corpo fredda, coperta di sudore viscido, con cianosi delle labbra e delle estremità, il polso filiforme frequentissimo; ebbe copiosa diarrea e vomito nel mattino, e anche lungo la strada; nell'ospedale seguitarono scariche diarroiche coleriformi e conati di vomito. La milza è leggermente ingrossata. L'esame del sangue dimostra numerosi parassiti ameboidi senza pigmento e null'altro. Si fa una iniezione di grammi due di Chinina, se ne dà internamente altri due grammi; e si fanno frizioni e iniezioni eccitanti (Etere, Canfora ecc.).

Alle 8 p. il malato suda profusamente, la pelle si mantiene fredda, è cessato il delirio ed è sostituito da un lamentarsi continuo; il polso è sempre piccolo, frequente; la diarrea continua.

Nella notte diminuzione della diarrea, la pelle si riscalda, riposo per alcune ore.

Il mattino 6 settembre il miglioramento è notevole; il polso 90 valido, è cessato l'algore, la temperatura 36,6, cessata la cianosi; ancora qualche evacuazione diarroica. Si danno grammi 2 di Chinina, insieme a cordiali e vino. Nel sangue si trovano scarsi plasmodi senza pigmento ancora mobili.

La sera 6 pom. senza febbre, polso buono; persiste però notevole; abbattimento e pallore, la diarrea è cessata. Chinina gr. 1.

Nei giorni seguenti prosegue il miglioramento, le forze riprendono lentamente, si risveglia l'appetito, spariscono i parassiti da sangue, non si ha più febbre.

Azione dei sali di chinina sui parassiti malarici.

Le ricerche, che noi possediamo intorno all'azione della chinina sui parassiti malarici, riguardano sopra tutto l'ameba della quartana e quella della terzana. Secondo *Antolisei* (1) le forme adulte della quartana non vengono impedite dalla chinina nel loro sviluppo (p. 11 e seguenti dell'estratto), la sporulazione avviene lo stesso e così pure l'accesso febbrile, il quale, tutto al più, ritarda una o due ore, mentre manca l'accesso successivo. Antolisei osservò inoltre, che in questo accesso, seguente all'amministrazione della chinina, si trovavano solo scarsissime forme giovani entro i globuli rossi. « Dal sangue sparivano le forme di scissione, come negli altri accessi, ma, a differenza di questi, non erano sostituite dalla solita quantità di forme ameboidi senza pigmento; bensì da una quantità di molto minore: evidentemente esse nell'accesso presente risentivano l'azione deleteria della chinina, e solo una parte riusciva a sfuggirvi ».

Romanowski (2) si è occupato delle alterazioni, che la chinina produce nell'intima struttura dell'ameba (terzanaria) studiandole con un suo metodo di colorazione, che permette di differenziare nettamente il nucleo del parassita. La sostanza colorante, di cui l'A. si serve, è fatta mescolando una parte di soluzione concentrata acquosa di turchino di metilene con due parti di soluzione acquosa di eosina all'1 per cento. L'azione della chinina si vedrebbe manifesta specialmente nelle forme endoglobulari adulte, il cui nucleo si altera fino a scomparire del tutto: il parassita prende la forma rotonda di riposo, il protoplasma è colorato in modo omogeneo, il pigmento è regolarmente distribuito, in alcuni casi invece raccolto alla periferia; in luogo del nucleo si vede una fina punteggiatura, che risulta dal disfacimento del nucleo stesso. Anche nelle forme di sporulazione l'A. ha trovato alterazioni dopo l'uso della chinina: in queste il protoplasma si mostra uniformemente colorato: il nucleo non si colora intensamente e non è circondato dall'alone pallido normale. In quest'azione distruttrice della chinina sui parassiti consiste l'attività specifica del rimedio contro la malaria.

---

(1) Antolisei. — L'ematozoo della quartana. Rif. medica. Gen. 1890.

(2) Romanowski. — Zur Frage der Parasitologie und Therapie der Malaria. St. Petersburg. 1891.

Ma le ricerche più complete su questo argomento son dovute a *Golgi*.

Golgi si è occupato sopra tutto dell'azione della chinina sui parassiti della quartana, giungendo ai dati seguenti:

La somministrazione della chinina, nelle dosi terapeutiche ordinarie, non arresta lo sviluppo dei parassiti, quando in essi siano avviate quelle trasformazioni, che caratterizzano il processo di segmentazione. L'accesso febbrile non è impedito. Però la giovane generazione parassitaria risultante dalle avvenute segmentazioni viene uccisa: da ciò la stabile guarigione ottenuta, con una sola somministrazione del rimedio. (La chinina viene data 4, 5, 6 ore prima dell'accesso).

Lo stesso risultato si ottiene anche con dosi molto forti di chinina, somministrate sia per bocca, sia per iniezioni ipodermiche.

Le amebe giovani, quali si trovano nel primo giorno di apiressia della quartana, presentano una notevole resistenza all'azione della chinina: possono in alcuni casi arrivare a maturazione e sporulazione malgrado l'amministrazione del rimedio: in altri lo sviluppo diviene irregolare in modo, che manca o viene allontanato il primo accesso; ma sono frequenti le recidive, perchè l'infezione non si estingue. Nel secondo giorno di apiressia, quando stanno per iniziarsi i mutamenti, che devono condurre alla segmentazione, le amebe risentono più fortemente l'azione del rimedio.

L'azione della chinina sull'ameba della terzana non è assolutamente identica a quella, che esercita sui parassiti della quartana. La differenza consisterebbe in questo, che i parassiti della terzana, nel loro stadio di accrescimento endoglobulare, vengono influenzati dalla chinina molto più facilmente, che i parassiti della quartana nel corrispondente periodo dell'accrescimento endoglobulare (1).

Quanto alle febbri estivo-autunnali, ricordiamo, che, fin dalle loro prime memorie sull'argomento, *Marchiafava* e *Celli* richiamarono l'attenzione sull'azione specifica dei sali di chinina sopra i plasmodi (ossia sulle forme giovani endoglobulari del parassita) notando come questi scomparivano, dopo l'amministrazione del rimedio, in un tempo piuttosto breve (2). Il *Baccelli* (3) ha ricercato

---

(1) Golgi. — Azione della chinina sui parassiti malarici e sui corrispondenti accessi febbrili. — Rendiconti del R. Istituto Lombardo di scienze e lettere - 1892.

(2) Marchiafava u. Celli-Weitere Untersuchungen über die Malaria infection. Fort. d. Medicin N. 24 - 1885.

(3) G. Baccelli. — Le iniezioni intravenose dei sali di chinina nell'infezione malarica. — *Riforma Medica*, gennaio 1890.

l'azione della chinina iniettata direttamente nelle vene sui parassiti malarici, studiando il sangue di mezz'ora in mezz' ora. Egli ha osservato, che nelle prime sei ore dopo l'iniezione, non si notano modificazioni sensibili nè nel numero, nè nella forma, nè nel movimento ameboide dei parassiti: solo gli parve notare una maggiore vivacità di movimenti nelle prime due o tre ore. « È certo per altro che, dopo 24 ore, quasi tutti i parassiti potevano dirsi scomparsi, senza aver potuto segnalare, prima, una fase di regressione o di morte. Le forme pigmentate e falciformi di Laveran restano visibili nel sangue, anche più giorni dopo introdotto per le vene il chinino e cessata la febbre » (1).

***

Risulta dai fatti riferiti, che lo studio sull'azione della chinina deve esser fatto nei varî tipi febbrili e sulle diverse varietà parassitarie; ai clinici è nota la diversa resistenza della febbre all'azione del rimedio, non solo nei varî gruppi d'infezioni malariche, ma anche nello stesso gruppo — ad es. nel gruppo delle infezioni estivo-autunnali.

Le nostre ricerche anzi ci permettono di affermare, che la variabilitá della resistenza all'azione del rimedio è molto più notevole nelle febbri di quest'ultimo gruppo, che non nella quartana e nella terzana comune: la qual cosa risulterà con evidenza dalla descrizione, che stiamo per dare. Oggetto dei nostri studi è stata sopratutto la terzana estivo-autunnale, nella quale abbiamo ricercato, in primo luogo, le modificazioni, che per mezzo dei sali di chinina, amministrati in varie maniere, si producono sulla curva ter-

---

(1) Non hanno che poco valore su questo argomento le osservazioni di Laveran e di Dock, come anche Golgi ha notato. Laveran (*Du paludisme e de son hématozoaire* - Paris 1891, p. 185) parla, in genere, della scomparsa dei parassiti nel sangue dei malati sottoposti alla medicazione chinica: quanto all'azione della chinina sulle varie forme parassitarie, dice soltanto: " Si può direttamente studiare l'azione della chinina sugli ematozoarii, mescolando una goccia di soluzione di solfato o cloridrato di chinina a una goccia di sangue palustre: in queste condizioni si constata, che i movimenti dei flagelli non si osservano più, e che gli ematozoi prendono la loro forma cadaverica ".

Dock (*V. Centralblatt. f. Klin. Med.* 1891, p. 643) scrive, che « sotto l'influenza della chinina veggonsi i plasmodi diventare immobili e non inviare alcun flagello » Per la critica di questi risultati, che, del resto, è manifesta a chi conosce gli studi recenti, sulla biologia dei parassiti malarici, vedi il recente lavoro di Golgi. (*Sull'azione della chinina*, ecc.).

mica; in secondo luogo, l'azione, che il rimedio spiega sulla vita e lo sviluppo delle amebe. Infine, è da distinguere l'azione, che il rimedio esercita sugli attacchi e sulla loro successione, dall'azione esercitata sulla recidiva, a seconda del modo di amministrazione.

1. *Modificazioni della curva termica, prodotte nella terzana estiva, per azione della chinina.*

Queste modificazioni sono varie, a seconda del tempo, nel quale il rimedio si amministra: ma, anche amministrando il rimedio, nei vari casi, nello stesso tempo, rispettivamente allo svolgersi degli attacchi febbrili, i risultati non sono così costanti, come nella quartana e nella terzana, in modo che si possano esprimere in leggi semplici ed assolute, come in queste ultime febbri: è sempre da ricordare la notevole variabilità della resistenza termica, e rispettivamente parassitaria, nel gruppo di febbri, di cui ci occupiamo.

I risultati sono diversi, a seconda che i sali di chinina sono amministrati:

a) poco dopo l'elevazione precritica (durante la crisi, cioè, di un attacco), in una sola volta, nello spazio di alcune ore, o successivamente in varie dosi, durante la crisi e nel giorno successivo;

b) nelle sei ore, che precedono l'attacco aspettato;

c) sull'inizio dell'attacco, quando già la temperatura comincia ad elevarsi;

d) durante l'attacco febbrile.

Riferiamo i nostri risultati senza riportare, per brevità, le storie cliniche; del resto, la maggior parte dei fatti esposti sono dimostrati dalle storie e dalle curve termografiche, da noi riprodotte, per altro scopo. La quantità del rimedio adoperata è stata quella, che si suole comunemente amministrare, nei nostri ospedali, nelle infezioni estive. La prescrizione iniziale è, di rado, minore di due grammi di solfato o bimuriato di chinina, che vengono consumati per lo più, in due volte, a distanza di due a quattro ore: a questa prima dose se ne fanno, generalmente, seguire, di 12 in 12 ore, altre minori di un gramma ad un gramma e mezzo. Questo nelle infezioni di comune gravezza: nelle gravi, sebbene non accompagnate da sintomi perniciosi, la prima amministrazione del rimedio si suol fare per iniezione ipodermica, e la dose suol essere di uno a due grammi.

Nelle perniciose si fanno sempre iniezioni ipodermiche, ravvicinate a distanza di tempo di quattro, sei ore, cominciando con forti dosi, di due a tre grammi, e seguitando con dosi minori, generalmente di un gramma. Di rado si è stati costretti a modificare la quantità del rimedio, a seconda delle condizioni individuali del

paziente, perchè le nostre osservazioni riguardano quasi tutte giovani robusti, provenienti dalla campagna, senza altra malattia, salvo l'infezione malarica. Ciò premesso, ecco i nostri risultati:

a) Se il sale di chinina viene amministrato, poco dopo l'elevazione precritica, e si seguita ad amministrare nelle 12 ore di apiressia, che seguono immediatamente alla crisi, può mancare completamente l'accesso successivo; nel giorno seguente alla crisi si hanno, in questo caso, solo leggere elevazioni di temperatura, che superano di poco i 37° gradi. Stando alla nostra esperienza dell'ultima stagione malarica, questo è, nelle infezioni non gravi, il fatto che occorre più spesso di osservare; e di esso abbiamo esempi numerosi.

In minor numero di casi, la chinina amministrata nello stesso modo ed anche a dosi più alte delle solite (ad ésempio gr. 3 durante la crisi di un attacco, e gr. 2 p. o. nell'apiressia successiva) non impedisce l'attacco successivo, *ma ne determina il ritardo* di parecchie ore (sino circa sei ore): questo attacco ritardato si può considerare *abortivo*, essendo costituito da una sola elevazione di temperatura, che, negli esempi a cui ci riferiamo, supera di poco i 39°. Il ritardo dell'attacco può essere notevolissimo, ed anche di quasi 24 ore, come ci è occorso di vedere in un malato. Ma può anche avvenire, che l'attacco aspettato si esplichi in forma abortiva, senza notevole ritardo.

Soltanto in pochi infermi abbiamo veduto la chinina, amministrata nello stesso modo, ed anche in dosi abbondanti (ad esempio sei gr. in poco più di 24 ore) non mostrare alcuna influenza manifesta sull'attacco successivo; però suole impedire, anche in questi casi, il ritorno di un ulteriore accesso. Ma se l'amministrazione del rimedio, durante e dopo la crisi, è insufficiente (ad esempio di un solo grammo, ed anche per iniezione ipodermica), non solo non s'impedisce l'attacco successivo, come abbiamo notato, ma a questo può anche seguire un secondo attacco. Questo secondo attacco, che si svolge, malgrado l'azione del rimedio, così amministrato, può comportarsi in vari modi: così, in alcuni dei nostri esempi, è abortivo, in altri, al contrario, presenta la curva normale della terzana estiva, in altri si può anche considerare prolungato: in parecchi dei nostri esempi, questi attacchi, che seguono all'amministrazione della chinina, mostrano oscillazioni della temperatura, che sembrano più pronunziate del solito, mentre le apiressie, che intercedono tra un attacco e l'altro, sono più manifeste e di maggior durata, che non suole avvenire nella terzana comune. Questi fatti già bastano, per dar fondamento al giudizio, già da noi espresso

intorno alla varia resistenza termica, che si osserva in queste febbri: ma la verità della conclusione risulta anche più evidente, se si pensa, che lo stesso avvenimento, ossia il ritorno di un secondo e di un terzo accesso, malgrado l'azione del rimedio, si può osservare, non solo se l'amministrazione è stata, come abbiamo notato, insufficiente, ma anche, se si è fatta in modo piuttosto generoso, e ripetute volte, ad esempio grammi due, ed anche più, ogni 24 ore.

In quelle febbri, nelle quali i periodi di apiressia tendono ad oscurarsi e scomparire (tendenza alla subcontinuità) la chinina amministrata nello stesso modo, ossia sul finire di un attacco e seguitata a somministrare ad intervalli regolari di circa 12 ore, può far sì, che segua all'accesso un'apiressia completa, ciò che prima non era; ma non impedisce alcuni attacchi successivi, sebbene li possa modificare in una delle maniere notate.

b) Se la chinina si amministra nelle sei ore, che precedono l'attacco aspettato, nelle solite dosi, può non dimostrare influenza manifesta sulla curva dell'attacco seguente: in altri casi si nota un breve ritardo dell'accesso, il quale può anche essere meno grave del precedente: però anche in questi casi l'attacco ricorda, nella sua curva, la curva tipica della terzana estiva.

c) Lo stesso risultato si può avere, se si amministra il rimedio sull'inizio dell'accesso, quando la temperatura già cominciava ad elevarsi, o poco prima; cioè l'attacco può cominciare con un breve ritardo, o può abortire anche senza ritardare. Però nel maggior numero dei casi l'attacco si esplica nel modo normale, ma non senza presentare alcune modificazioni nella curva, che debbono essere riferite all'azione del rimedio Può la curva modificarsi in ciò, che la pseudocrisi si esageri in modo, che l'attacco tenda a perdere l'individualità propria, e quasi si sloppii: può invece alla elevazione iniziale della temperatura seguire una rapida crisi, in modo che l'attacco si abbrevi notevolmente. Queste modificazioni nella curva si sogliono osservare, quando l'amministrazione del rimedio è stata abbondante e per iniezione ipodermica (ad esempio due grammi, ed anche più).

d) Se i sali di chinina sono amministrati durante l'attacco febbrile, cominciando poco dopo l'inizio e seguitando durante il decorso della febbre, in una serie di casi la curva propria della terzana non si modifica in modo apprezzabile: in un'altra serie di casi la curva si modifica in varii modi; o scompare del tutto o si attenua l'elevazione precritica; o la pseudocrisi si esagera,

mentre la durata dell'attacco non si modifica: o finalmente l'attacco si prolunga, malgrado l'amministrazione del rimedio, e dura più dell'attacco precedente anche di molte ore. Su questo fatto del prolungarsi degli attacchi, durante i quali si somministra, anche generosamente, la chinina, avremo occasione di ritornare.

In tutta una serie di casi, quando la somministrazione della chinina durante un attacco è fatta generosamente, suol mancare del tutto l'accesso successivo, o si hanno soltanto nel giorno o nei giorni, che seguono all'accesso guarito, leggere elevazioni serotine della temperatura.

***

Nelle terzane perniciose o nelle perniciose con febbre irregolare d'origine terzanaria, non è possibile analizzare i fatti così come si può fare nelle febbri di media gravezza e miti, perchè il rimedio si comincia ad amministrare naturalmente fin dal principio dell'osservazione, per iniezioni ipodermiche, seguitando a brevi intervalli di tempo. In una serie di casi la temperatura si abbassa prontamente, come avviene nelle febbri di media gravezza, ed anche quando i sintomi perniciosi persistono anche per due o tre giorni. In un altro gruppo di casi la febbre persiste, malgrado l'energica amministrazione del rimedio, e può essere altissima, e raggiungere qualche volta temperature iperpiretiche, per alcuni giorni, fino alla morte. Tra questi estremi, vi sono casi intermedi, nei quali all'attacco pernicioso seguono, per alcuni giorni, sebbene si continui ad amministrare il rimedio, attacchi febbrili, che per lo più si svolgono in forma abortiva.

Se la febbre è complessa per la presenza di più generazioni parassitarie, come avviene in molte infezioni gravi, la chinina amministrata generosamente, con intervalli in media di sei a dodici ore, non impedisce almeno un nuovo attacco, e spesso anche più attacchi febbrili. Anzi il nuovo attacco può essere più dell'ordinario prolungato, e, nelle perniciose, può anche essere mortale.

Se si paragonano questi dati con ciò che si è detto intorno al modo di comportarsi della febbre nelle terzane di media gravezza o anche non gravi, si vedrà, che vi sono casi di questa ultima serie, i quali sono per lo meno tanto resistenti all'azione del rimedio, quanto i casi più gravi: in modo che si può affermare, non esistere una relazione costante tra la gravità dell'infezione e la sua resistenza all'azione del rimedio. Si comprenderà anche per le cose dette, come vi siano casi di febbre malarica irregolare o

continua (prodotti, per lo più, da più che una sola generazione parassitaria), nei quali, se la chinina è amministrata, come spesso avviene, ad intervalli irregolari o troppo lunghi, la febbre, pur modificandosi, continui anche a lungo, in modo da far dubitare il medico della diagnosi di malaria; mentre in questi casi, se la chinina si amministra ad intervalli brevi anche per due o tre giorni, la natura malarica della febbre si suol dimostrare subito per le varie modificazioni della curva termica, che abbiamo descritte.

***

Si può domandare, se, amministrando il rimedio subito dopo l'attacco, o invece parecchie ore prima dell'attacco, si abbiano le stesse probabilità di ricaduta o di recidiva; o se, seguendo l'uno dei metodi, si riesca ad evitare questa più facilmente, che non seguendo l'altro. Secondo il Golgi, se nella quartana la chinina si amministra varie ore prima dell'accesso, si riesce più facilmente ad evitare la recidiva, che non cominciando ad amministrare il rimedio nell'apiressia, che segue ad un attacco. Nelle febbri estive, secondo la nostra esperienza, la recidiva avviene spessissimo, qualunque sia il modo di amministrazione del rimedio, nè per lo più si riesce ad evitarla, anche seguitando a prescrivere il rimedio per varii giorni di seguito, come è noto a tutti i medici. Ma non solo non si evita, per lo più, la recidiva; può anche avvenire, sebbene molto di rado, dopo un breve intervallo di apiressia di 4 o 5 giorni, una ricaduta ed anche in forma grave, malgrado la ripetuta e generosa somministrazione del rimedio.

***

Se ora vogliamo riassumere in poche proposizioni le cose dette, possiamo stabilire i fatti seguenti:

Nella terzana estiva, se la chinina è amministrata durante la crisi di un attacco e nell'apiressia successiva, nel maggior numero dei casi s'impedisce l'attacco seguente: può invece l'attacco non essere soppresso completamente, ma essere abortivo o ritardato (anche di un intervallo di tempo notevole, tra le 6 e le 24 ore). Solo in rari casi non si addimostra influenza manifesta sull'attacco successivo. Se l'amministrazione è insufficiente, o anche se si dànno le dosi comuni, in casi molto resistenti al rimedio, si può osservare il ritorno di un secondo, di un terzo attacco. Questo terzo attacco suole essere abortivo, ma vi sono casi nei quali pre-

senta la curva normale della terzana, od anche è prolungato. Seguitando ad amministrare il rimedio nella stessa maniera, ossia nell'apiressia che intercede tra un attacco e l'altro, non abbiamo mai osservato il ritorno di altri accessi, oltre il terzo, a datare da quello, dopo il quale il rimedio è stato prescritto. Se la febbre è complessa per la presenza di più generazioni parassitarie, la chinina amministrata alla fine di un attacco, e seguitata ad amministrare in media ogni sei o dodici ore, non suole impedire almeno un nuovo accesso febbrile, il quale può essere più dell'ordinario prolungato ed anche pernicioso.

Quando la chinina viene amministrata nelle sei ore circa che precedono l'attacco aspettato, l'attacco stesso può essere ritardato, può essere abortivo, può infine presentare una curva modificata, o perchè all'elevazione iniziale segua una rapida defervescenza, o perchè la pseudocrisi si esageri.

Infine, la chinina amministrata durante l'attacco, non l'abbrevia, ma per lo più ne modifica la curva. La modificazione può consistere in ciò, che la pseudocrisi si esageri tanto da parere una vera crisi, o che l'elevazione precritica manchi o si attenui. Qualche volta l'attacco stesso non solo non si abbrevia, che anzi si prolunga oltre l'ordinario.

Nelle quotidiane si osservano fondamentalmente gli stessi fatti.

*
* *

La ragione dei fatti descritti si trova, come era facile prevedere, nella azione, che i sali di chinina esercitano sulla vita dei parassiti malarici. Vediamo, quale sia quest'azione sulle amebe della terzana estiva, somministrando il rimedio nei varii tempi rispettivamente allo svolgersi degli attacchi febbrili, e nelle stesse dosi, di cui sopra abbiamo parlato. Non riportiamo storie cliniche a sostegno dei fatti esposti, per ragione di brevità. Le questioni, che dobbiamo partitamente esaminare, sono, innanzi tutto, il modo come la chinina influisce sulla vita delle amebe nel loro stadio giovane endoglobulare (plasmodi senza pigmento mobili); in secondo luogo il modo, come risentono l'azione del rimedio le forme in via di sviluppo, e quelle nelle quali il processo di scissione si è già iniziato, ed è in via di compiersi (plasmodi pigmentati alla periferia, corpicciuoli con pigmento centrale, forme di scissione); in terzo luogo l'azione, che il rimedio esercita sulle amebe poco dopo il loro sviluppo dalle spore, prima che abbiano invaso nuovi globuli rossi. È dunque necessario, per rispondere alle questioni

che abbiamo poste, ricercare, come si modifichi il reperto parassitario, quando la chinina è somministrata: *a*) subito dopo un attacco febbrile, *b*) nelle ore che precedono un attacco in via di preparazione, *c*) sull' inizio dell'attacco e durante lo svolgersi di questo.

a) Se la chinina si amministra in vicinanza della crisi, quando si trovano nel sangue solo plasmodi giovani mobili senza pigmento, e si continua l'amministrazione per lo spazio di circa dodici ore, le amebe si seguitano a vedere nel sangue del dito per quasi 24 ore, insieme con globuli bianchi pigmentati; quindi scompaiono senza svilupparsi, mentre i globuli rossi, che le contengono, si alterano raggrinzandosi e prendendo il colore ottone o oro vecchio: la scomparsa delle amebe può, in rari casi, esser più pronta e compiersi anche in dodici ore. Invece i globuli bianchi pigmentati possono seguitare a trovarsi nel sangue anche due giorni dopo la prima amministrazione del rimedio, e nelle febbri gravi, come vedremo, anche più a lungo. Questo avviene in una serie di casi. In altri, se il rimedio si somministra nello stesso modo, ma se ne sospende presto, dopo poche ore, l'amministrazione, può avvenire, che le giovani amebe persistano nel sangue per più di 24 ore (36 ed anche 48 ore), e si sviluppino pigmentandosi tardivamente in modo da produrre, come già abbiamo detto, un attacco ritardato.

In altri casi, infine, se la dose è stata insufficiente, o anche se è stata notevole (ad es. gr. 2 di bimuriato di chinina presi per bocca o iniettati ipodermicamente), in casi nei quali dobbiamo pensare ad una resistenza dell'infezione superiore alla media ordinaria, può non esser manifesta alcuna azione del rimedio sullo sviluppo del parassita, il quale dà luogo ad una nuova generazione giovane e, per conseguenza, ad un nuovo attacco.

b) Se la somministrazione del rimedio si fa, quando il reperto è costituito solo da plasmodi pigmentati in via di sviluppo, ossia nelle ultime dodici ore circa, che precedono l' attacco aspettato, lo sviluppo delle amebe prosegue fino alla scissione: si ha ragione però di ritenere, che non tutte le forme parassitarie giungano a completa maturazione, perchè l'attacco, che succede, suole essere abortivo. Durante questo attacco non si trovano, di regola, amebe della giovane generazione entro globuli rossi, in modo che il reperto, quanto a parassiti, può essere del tutto negativo, salvo la presenza di globuli bianchi pigmentati. Lo stesso fatto si osserva, sia che l'amministrazione del rimedio sia fatta per bocca, sia per iniezione ipodermica.

In altri casi l'attacco è non solo abortivo, ma anche ritardato.

In un'altra serie di casi, all'amministrazione della chinina, eseguita mentre i parassiti si trovano in questa fase dello sviluppo, segue la comparsa di corpi appartenenti al gruppo delle forme semilunari: parrebbe, che in questo caso le forme adulte, in luogo di giungere alla sporulazione, prendessero l'altra via di sviluppo, che conduce alla formazione dei corpi della fase semilunare, di significazione, come abbiamo detto, non ancora ben determinata.

Se si pensa al fatto, che nei parassiti della terzana estiva, le modificazioni, che precedono la scissione, si compiono in breve spazio di tempo, si comprende, come non sia possibile studiare l'azione della chinina esclusivamente su questo stadio di vita dell'ameba: insieme con quelle si trovano sempre nel sangue forme meno avanzate nello sviluppo e forme di scissione già compiuta, sulle quali, nello stesso tempo, si esercita l'azione del rimedio.

c) Se la chinina si amministra sull'inizio dell'attacco, quando nel sangue si trovano solo forme in via di scissione o già scisse, (sebbene queste si vedano raramente nel sangue del dito) si osserva una evidente azione del rimedio sulle amebe della nuova generazione. Queste si mostrano nel decorso dell'attacco in numero estremamente scarso, e, specialmente se si seguita ad amministrare il rimedio ad attacco inoltrato, scompaiono dal sangue intorno alle 24 ore, mentre i globuli rossi, che le contentengono, si raggrinzano, prendendo l'aspetto dei così detti globuli ottonati: nelle giovani amebe manca qualunque accenno di sviluppo.

Malgrado l'estrema scarsezza del reperto parassitario durante l'attacco, *questo può essere grave*, per la durata e l'altezza della febbre, e pei sintomi, che l'accompagnano. Vi sono anzi dei casi, nei quali, quando il sale di chinina si amministra, come sopra si è detto, ossia sull'inizio dell'attacco, seguitando durante il decorso di questo, la febbre si prolunga oltre il tempo di durata di un accesso. In questi casi, se si esegue accuratamente l'esame del sangue, si trova, che la nuova generazione di amebe comparisce nel sangue molto tempo (ed anche 24 ore) dopo che la febbre è cominciata, e per lo più in scarsa quantità. Se con questo fatto, ossia col tardivo ingresso delle giovani amebe nei globuli rossi in seguito all'azione della chinina, sia in rapporto il prolungarsi, oltre l'ordinario, dell'attacco, è cosa

verosimile: poichè nello stesso modo come l'attacco insorge in seguito al versarsi nel sangue dei materiali derivanti dalla scissione, così pare che la cessazione dell'attacco segua all'ingresso nei globuli rossi delle giovani amebe derivanti dalle spore: come se collo scomparire dei materiali liberi versati nel plasma, cessasse ogni ragione del febbricitare. Infatti abbiamo già osservato, che il numero delle amebe giovani endoglobulari va progressivamente aumentando nel decorso dell'attacco, e raggiunge il massimo sul finire di questo.

Se questo è, si può pensare, che per l'azione della chinina data sull'inizio dell'attacco, ritardi la liberazione del plasma dei materiali liberi versati, e in modo corrispondente venga ritardato l'inizio della vita endoglobulare di quella parte di amebe, le quali sfuggono o resistono all'azione del rimedio; onde il prolungarsi dell'attacco febbrile.

Dobbiamo aggiungere, che vi sono malati, per quanto risulta dalla nostra esperienza, eccezionali, nei quali l'azione del rimedio amministrato, come si è detto in principio di questo paragrafo, è minima sulla vita dei plasmodi, specialmente se la quantità del rimedio è stata insufficiente (ad as. un solo gramma di solfato o bimuriato di chinina) e amministrata per bocca.

I fatti, che abbiamo esposto nei tre ultimi paragrafi, ricevono nuova conferma dallo studio eseguito in quei casi, nei quali, nell'atto dell'amministrazione del rimedio, si trovano nel sangue parassiti in vario grado di sviluppo. In questi casi è possibile seguire nello stesso sangue l'azione del rimedio sulle diverse fasi di vita del plasmodio. Ecco quanto si osserva. Se il reperto è costituito insieme da forme giovani e forme adulte prossime a moltiplicarsi, come suole avvenire nelle febbri gravi (perniciose, subcontinue, ecc.), scompaiono innanzi tutto dal sangue le forme adulte, senza dar luogo ad una nuova generazione; ultime scompaiono le forme giovani (plasmodi senza pigmento) dopo più di 24 ore, e in alcuni casi dopo un periodo di tempo più lungo, che può essere di 36 a 48 ore: i globuli rossi, che le contengono, si alterano, presentando i caratteri dei globuli rossi ottonati: più a lungo dei parassiti, persistono circolanti nel sangue i globuli bianchi pigmentati. Questo risultato si ottiene, se si seguita ad amministrare il rimedio in tre o quattro dosi ad intervalli di sei a dodici ore.

Anche nelle infezioni gravissime e nelle perniciose mortali si può osservare la stessa progressiva diminuzione e successiva scom-

parsa di parassiti fino alla morte, in seguito all'azione di forti e ripetute dosi del rimedio. Ma è facile prevedere, per le cose già dette, come anche tra i casi di quest'ultima categoria se ne trovino di quelli, nei quali la successione dei fatti sia alquanto diversa dalla descritta, in modo da farci pensare ad una peculiare resistenza all'azione del rimedio: così alcune volte avviene, che, malgrado la continuata amministrazione del rimedio, una parte della giovane generazione seguiti a svilupparsi fino a produrre un nuovo attacco, *che può anche essere prolungato.* È notevole, che la colonia parassitaria in via di sviluppo può essere così scarsa da sfuggire all'esame, anche per intervalli di tempo piuttosto lunghi (ad es. dodici ore): ma le forme parassitarie endoglobulari aumentano di numero durante l'attacco febbrile in una certa corrispondenza colla gravità di questo. Abbiamo già notato, come non di rado accada di veder comparire od aumentare di numero nel sangue, se già vi erano, i corpi semilunari, mentre diminuiscono le amebe endoglobulari in seguito all'azione della chinina: nei casi di quest'ultima serie lo stesso fatto si osserva più frequentemente ed in modo più manifesto: si tratta generalmente di febbri gravi, che durano già da un certo tempo, e con reperto parassitario abbondante: ciò che spiega, noi crediamo, il fatto notato.

È noto, che nei periodi di apiressia, che seguono ad una serie di attacchi febbrili, persistono, spesso, nel sangue le forme della fase semilunare per una a due settimane.

Su questa fase di vita dell'ameba i sali di chinina, anche amministrati generosamente, ad esempio uno a due grammi per giorno, non esercitano azione manifesta, come ha osservato per primo Laveran, ed hanno confermato Chenzinski, Councilman, Marchiafava, Celli e Guarnieri, ecc.

*
* *

Non sarà inutile riassumere ora i fatti esposti nelle proposizioni seguenti:

Quando la chinina è somministrata sulla fine di un accesso, trovandosi nel sangue solo plasmodi senza pigmento, questi di regola non proseguono a svilupparsi, e scompaiono tra le 12 e le 24 ore, più di rado, tra 36 e 48 ore; o si sviluppano in parte, pigmentandosi tardivamente, onde un attacco ritardato; o, in casi rari, nei quali si deve pensare ad una grande resistenza delle amebe di fronte all'alcaloide, si sviluppano nel tempo e nel modo normale.

Ciò si osserva specialmente, se tutta la dose del rimedio è consumata in una volta sola.

Quando la chinina si amministra nella apiressia, che precede un attacco, trovandosi nel sangue solo forme adulte, nelle quali siano per iniziarsi o già siano avviati i mutamenti, che conducono alla scissione, mentre, com'è noto, l'attacco aspettato non si evita, la nuova generazione non compare entro i globuli rossi. Lo stesso risultato generalmente non si ottiene, se nell'atto dell'amministrazione del rimedio la temperatura già cominciava a salire. In questo caso la nuova generazione, durante l'attacco, o si mostra scarsissima e scompare rapidamente, o compare molto tempo — anche 24 ore — dopo che la febbre è cominciata.

Quando, infine, nel momento in cui si comincia l'amministrazione della chinina, il reperto parassitario è complesso, suole avvenire successivamente la scomparsa delle varie forme; ultimi restano nel sangue i plasmodi senza pigmento, ai quali sopravvivono soltanto i globuli bianchi pigmentati. Queste ultime forme parassitarie o si arrestano nel loro accrescimento, mentre i globuli rossi divengono ottonati, o si sviluppano solo parzialmente.

***

Nella quotidiana si osservano fondamentalmente gli stessi fatti cioè quando la chinina è amministrata dopo la crisi di un accesso, le forme giovani persistono nel sangue piuttosto a lungo, anche più di 24 ore, quindi scompaiono senza aver prima mostrato alcun accenno di accrescimento: se l'amministrazione del rimedio è stata insufficiente o anche di forti dosi (ad es. gr. 2 per iniez. ipod.) ma date in una sola volta, può avvenire che lo sviluppo delle giovan amebe proceda avanti, senza risentire in modo manifesto l'azione del rimedio. Quando l'amministrazione della chinina è fatta poco prima dell'inizio di un attacco, o proprio sull'inizio, l'attacco non si evita, ma s'impedisce che la nuova generazione di giovani amebe invada nuovi globuli rossi.

***

I fatti esposti stabiliscono come si modifichi, in seguito all'azione del rimedio, il reperto parassitario nelle febbri d'estate, quanto tempo le varie forme persistano nel sangue dopo la propinazione dell'alcaloide ecc. È tempo ora di ricercare più da vicino quali alterazioni morfologiche e biologiche produca l'alcaloide sulle

varie fasi di vita dell'ameba. Le amebe giovani mobilissime endoglobulari, per varie ore dopo l'amministrazione del rimedio, non si vedono affatto alterate: la mobilità persiste, anzi in molti casi la vivacità dei movimenti pare aumentata, come ha notato anche il *Baccelli*. Soltanto dopo parecchie ore le amebe prendono la forma discoide o anulare, la mobilità diminuisce, poi si spegne del tutto, mentre il colore del globulo rosso si modifica, facendosi più carico del normale, e il globulo stesso si raggrinza. Ma ciò che più interessa di notare, è che i processi di nutrizione dell'ameba si rallentano, e si arrestano quindi del tutto: difatti l'ameba senza pigmento non si sviluppa pigmentandosi, o se già la pigmentazione per finissimi granuli, disposti sul bordo del parassita, s'era iniziata, non procedè oltre. Questo, di regola.

Invece, in modo analogo a quello che è stato osservato da *Golgi* per la quartana, anche in questo gruppo di febbri estivo autunnali quelle intime modificazioni, che accompagnano la scissione, si compiono malgrado l'azione del rimedio, fino alla scissione completa, come si può giudicare non tanto dall' esame del sangue del dito, quanto dalla presenza di numerose scissioni nei capillari cerebrali, anche quando avvenne l'esito letale, dopo parecchie ore dalla somministrazione di dosi generose di chinina. Ma la nuova generazione, risultante da questa sporulazione compiutasi sotto l' influsso dell' alcaloide, non invade nuovi globuli rossi. Altre modificazioni manifeste, ad esempio sull' aspetto dei parassiti, sulla forma, sui caratteri del pigmento ecc., in questo gruppo di febbri non è dato di vedere.

Mentre dei varii fatti notati non è difficile dare una soddisfacente interpretazione, intorno all'ultimo fatto è possibile formulare varie ipotesi, perchè il fatto stesso sfugge alla osservazione diretta. Che avviene delle spore formatesi durante l'azione del rimedio, e dànno esse o no origine alla nuova generazione di amebe? Noi sappiamo, che non solo le spore libere, ma le amebe, prima che abbiano invaso il globulo rosso, sfuggono, di regola, al nostro esame. Ora si può, intorno a questo argomento, pensare, o che la chinina agisca sulle spore uccidendole, o distrugga le giovani amebe, che si sviluppano dalle spore, o invece che non uccida le spore, ma impedisca che queste si mutino in giovani plasmodi. Contro la prima ipotesi sta il fatto della recidiva quasi costante di tutte le febbri malariche appartenenti a questo gruppo: per ciò, ammesso anche, che la chinina abbia potere di uccidere le spore o le giovani amebe provenienti da queste, non è ammissibile, che questa azione si eserciti su tutte le forme, non

si può cioè considerare quest'azione come generale. Se non fosse così, dovremmo considerare come fatto necessario, che ogni febbre trattata energicamente prima di un attacco, in modo che la massima azione del rimedio si esercitasse sulle spore e sulle amebe libere nel plasma, non dovrebbe recidivare. L'esperienza invece dimostra, che nel maggior numero dei casi, ciò malgrado, recidivano, ed anche in malati tenuti a lungo nell'ospedale, in modo che è impossibile pensare a nuove infezioni. Dunque, se il rimedio agisce uccidendo le spore o le giovani amebe risultanti da queste, vi è sempre o quasi sempre un certo numero di parassiti, che sfuggono a quest'azione, e son quelli, che, dopo un periodo d'incubazione, determinano la recidiva. A favore della seconda ipotesi vi è il fatto del tardo comparire dei plasmodi entro i globuli rossi negli attacchi prolungati, quando questi, come abbiamo notato, seguono alla somministrazione della chinina. Il fatto si potrebbe interpretare così: la chinina somministrata sull'inizio di un accesso o poco prima, quando nel sangue vi erano solo forme adulte o sporulazioni, impedisce lo sviluppo delle spore: quando dopo alcune ore la quantità di chinina circolante, in seguito alla rapida eliminazione, è divenuta insufficiente a raggiungere questo effetto, allora le amebe si sviluppano dalle spore, penetrando, più tardi che non avviene di solito, entro nuovi globuli rossi. In qualunque modo stiano le cose, resta però stabilito il fatto, che nelle febbri estive, come nella quartana e nella terzana, *la massima e più rapida azione del rimedio si esercita su quella fase di vita estraglobulare del parassita, che segue alla sporulazione compiuta.* Sulle altre fasi di vita dell'ameba si può dire che la chinina agisce impedendone la nutrizione e lo sviluppo: ma è inefficace ad arrestare il processo di scissione, anche quando questo sia appena iniziato.

Si possono raccogliere questi fatti in una legge, che può essere espressa così: *la chinina agisce sull'ameba malarica in quelle fasi di vita, in cui si nutre e si sviluppa: quando cessa l'attività nutritiva, arrestandosi la trasformazione dell'emoglobina in pigmento nero, e comincia la fase riproduttiva, allora, contro questo processo, la chinina diviene inefficace.*

Questa resistenza delle forme adulte, le quali, malgrado l'azione del rimedio, compiono il processo di scissione o sporulazione, spiega l'inefficacia del rimedio in tanti casi di perniciosa mortale. *La scissione delle forme adulte avviene, qualunque sia la quantità della chinina adoperata e il modo di amministrazione*: ora se, come è più che probabile, si formano durante la scissione materiali tos-

sici, è evidente che il danno di questi non può, per mezzo della terapia, essere evitato, e, ciò che è più importante, neppure l'accumularsi dei globuli rossi parassitiferi nei vasi dei vari organi, specialmente del cervello. Nei casi di perniciosa mortale da noi osservati, si è notata all'autopsia la grande prevalenza di forme adulte (plasmodi con blocchetto centrale di pigmento) e di scissioni, specialmente all'esame degli organi interni. È questa anche, come già abbiamo notato, una delle ragioni, perchè la presenza in una perniciosa di una grande quantità di forme adulte aggrava molto il pronostico.

Ma se da tutti questi fatti risulta in modo evidente, che la chinina agisce attivamente *sui processi nutritivi*, che si compiono nell'ameba, impedendoli od alterandoli, non si può d'altra parte negare, che l'azione del rimedio possa essere più complessa ed esercitarsi anche indirettamente sulla vita dell'ameba. Noi sappiamo per alcune esperienze di *Binz* e dei suoi discepoli, che la chinina esercita un'influenza direttamente inibitiva sui processi di ossidazione ed anche sovra alcuni, che si attuano per la presenza dell'emoglobina: il trasporto di ossigeno dalla trementina ozonizzata al guaiaco, che l'emoglobina ha la proprietà di provocare, non accade, o è evidentemente rallentato, se si aggiunge al sangue un sale neutro di chinina, senza che avvenga alcuna modificazione spettroscopica dell'emoglobina. *Rossbach* riferisce quest'azione della chinina alla causa seguente: « La chinina non modificando la proprietà dell'emoglobina, come trasportatore di ossigeno, combina soltanto questo più fortemente alla materia colorante, e non lo fa passare tanto facilmente in altre sostanze ».

Ora, se si tien conto di queste conoscenze, non si può escludere, che l'azione della chinina si eserciti non soltanto contro il parassita direttamente, ma anche modifichi il globulo rosso, in modo da renderlo meno adatto o inadatto alla vita dell'ameba.

A noi pare quindi, che nelle ricerche sul modo di agire della chinina sui parassiti della malaria, si debba tener conto anche della possibilità, che questa azione in parte consista in una modificazione dell'ambiente, nel quale l'ameba vive, per cui s'impedisce la sua nutrizione normale.

Dopo questa esposizione di fatti, ci pare un dovere ricordare, come la teoria da molti anni sostenuta da *Binz*, e da lui e dai suoi discepoli difesa con una serie di lavori, secondo la quale la ragione della meravigliosa efficacia della chinina contro le febbri malariche consiste nell'azione specifica della chinina sui parassiti della malaria, e non in una ipotetica e non dimostrata

azione sul sistema nervoso, trova in tutte le ricerche recenti la più ampia conferma.

∴

Dopo la lunga esperienza, che medici di tutti i paesi hanno accumulato intorno all'azione della chinina sulle febbri malariche, al modo di amministrazione, al tempo più opportuno di prescrivere il rimedio in rapporto alla successione degli attacchi ecc., non si poteva ragionevolmente aspettare dagli studi sopra esposti, se non la conferma e la interpretazione razionale di alcune norme o leggi già da tutti adottate e di utilità generalmente riconosciuta. Non altro potevamo aspettarci da queste ricerche, di veramente utile per la pratica.

Molti medici, mancando di altri mezzi di ricerca, sono costretti, in una serie di casi di diagnosi dubbia, a diagnosticare la natura malarica di una febbre dall'azione della chinina. Ora è evidente, che solo la conoscenza esatta delle modificazioni prodotte dal rimedio sulla curva termica nei varii gruppi di febbri, può essere guida sicura nel giudizio. È questa la ragione, per cui ci siamo a lungo occupati di questa serie di fatti.

Quanto al metodo da seguire nella somministrazione del rimedio in questo gruppo di febbri, risulta dalle cose dette, che quello generalmente seguìto nei nostri ospedali è il più raccomandabile. *Golgi* chiude le sue ricerche intorno all'azione della chinina sull'ameba quartanaria, affermando, il metodo più razionale essere quello di somministrare il rimedio alcune ore prima dell'accesso, in modo che il massimo dell'azione si possa spiegare sulle giovani forme risultanti dalla scissione, mentre ancora sono libere nel plasma: è questo il periodo della loro vita, sul quale l'azione del rimedio si dimostra più efficace. Nel gruppo delle febbri estivo-autunnali noi abbiamo dimostrato, che su tutte le fasi di vita dell'ameba (se si eccettua quella, nella quale si compie la moltiplicazione) la chinina esercita la sua azione con grande efficacia. Ma, anche se il rimedio viene somministrato, quando nel sangue si trovano solo parassiti prossimi alla scissione o in scissione, l'effetto utile si manifesta sulle amebe provenienti dalle spore. Abbiamo anche veduto, che l'amministrazione di una dose anche forte del rimedio in un tempo solo, è meno efficace, che non l'amministrazione di dosi, anche più piccole, ripetute ogni cinque a sei ore. Ora, poichè queste febbri, nel massimo numero dei casi, sono gravi, e d'altra parte il rimedio, in qualunque momento adoperato,

spiega un'azione utile, non si dovrà aspettare a somministrarlo, come nella quartana e nella terzana, alcune ore prima di un attacco, ma sarà bene prescriverlo, *quanto più presto si può, ripetendone la somministrazione ad intervalli di 4 a 6 ore, qualunque sia il momento del ciclo febbrile, nel quale la somministrazione si è cominciata.* Questo appunto si fa, nel massimo numero dei casi, nei nostri ospedali, ed è pratica perfettamente razionale (1).

Seguitando a somministrare la chinina per parecchi giorni dopo che la febbre è cessata, si riesce ad evitare la recidiva? Stando alla nostra esperienza, non potremmo dare a questa domanda una risposta positiva. Abbiamo in parecchi casi somministrato il rimedio per 4 o 5 giorni ed anche più, dopo ottenuta l'apiressia completa, anche a dosi piuttosto cospicue (ad es. due grammi al giorno), senza evitare la recidiva: cosa del resto notissima ai medici. Parrebbe dunque, che su quelle forme, le quali mantengono l'infezione latente, e, dopo un periodo d'incubazione, determinano le febbri di recidiva, la chinina non avesse efficacia manifesta. Queste infezioni, nel massimo numero dei casi, si estinguono gradatamente per un attenuarsi progressivo delle recidive. Ad ogni recidiva un gran numero di parassiti si sviluppano in quelle forme, le quali sono spente per l'azione del rimedio, per

---

(1) Puccinotti consiglia nelle quartane ostinate di amministrare la china una o due ore avanti il parossismo: seguendo questo metodo di amministrazione « si hanno più pronti e più sicuri effetti », che non con l'altro metodo, che è quello di dare il rimedio il più lontano possibile dell'accesso. Ma nelle perniciose è necessario dare prontamente la china nello stesso parossismo, e quanta più se ne può, e nel miglior modo possibile. I precetti, che Puccinotti ricavava dalla osservazione clinica, si accordano dunque, come è evidente, in modo perfetto colle recenti ricerche: egli conclude su questo argomento come segue: « Meno il caso in che necessiti adoprarsi coi chiuacei nello stesso parossismo, in tutte le intermittenti miasmatiche benigne e perniciose per regola terapeutica generale, si può ritenere, che la più alta dose della china deve corrispondere al tempo più prossimo all'ingresso della nuova febbre; e che lasciare di dar la china sino a questo tempo può e deve farsi nelle intermittenti terzane o quartane di benigna indole; e tanto più dovrà praticarsi, quanto è più antica la febbre, e quanto più si è mostrata refrattaria al sistema delle piccole e refratte dosi; ma nelle perniciose il partito più sicuro e più efficace da prendersi è quello di dar chiua lungo tutto il tempo della apiressia, in modo però che le dosi vengano sempre aumentate di forza sino all'ultima prossima all'ingresso della nuova febbre (pag. 326) ». *Opere Mediche* di Francesco Puccinotti. Milano, 1856

cui la provvista dell'infezione di mano in mano tende ad esaurirsi. Per ciò a noi pare, che la guarigione completa di una infezione malarica, si possa concepire, come una specie di *sterilizzazione frazionata*, che noi compiamo per mezzo della chinina ad ogni recidiva, fino all'esaurimento completo dell'infezione.

Il fagocitismo nelle febbri estivo autunnali.

Lo studio della guarigione delle febbri prodotta dalla chinina ci porta a ricercare, quale importanza abbiano nella difesa i processi di fagocitosi. La maggior parte dei fatti riguardanti l'azione fagocitaria dei leucociti nella infezione malarica sono stati descritti nei varii lavori pubblicati sull'etiologia e sull'anatomia patologica di questa infezione. *Marchiafava*, *Celli* e *Guarnieri* hanno seguito i fenomeni di fagocitosi, direttamente, sotto il microscopio e nel sangue circolante. *Guarnieri* e *Bignami* hanno studiato gli stessi processi negli organi dei morti di perniciosa. Dai varii ricercatori sono stati descritti i caratteri dei leucociti, che compiono questa funzione: i quali sono, per lo più, grosse cellule mononucleate, con protoplasma finamente granuloso. Talora questi fagociti raggiungono dimensioni gigantesche, e si mostrano provvisti di grosse granulazioni splendenti, di vario volume, visibili solo nei preparati a fresco, mentre non si colorano nei preparati alla Ehrlich-Koch. È stato notato, che i più grossi elementi di questa specie si trovano numerosi, specialmente nelle perniciose. Ma non solo la funzione fagocitaria è stata riconosciuta in questi grossi elementi di origine spleno-midollare, ma anche nelle cellule endoteliali: da queste, come dai primi, vengono incluse non solo forme parassitarie adulte, corpi in via di scissione o già scissi, ma anche globuli rossi amebiferi alterati o per raggrinzamento (gl. ottonati), o per la perdita dell'emoglobina (gl. rossi scolorati) o anche globuli rossi amebiferi di aspetto apparentemente normale: anche i corpi appartenenti al gruppo delle forme semilunari vengono inclusi dalle cellule bianche: la massima parte però delle sostanze incluse è costituita dal pigmento nero o rugginoso, che può essere ammassato in grosse zolle o in piccoli blocchi sferici, o diviso in sottili granuli o laghi. Non di rado si può riconoscere nei preparati, che i corpi inclusi son contenuti in un grande vacuolo formatosi nel protoplasma della cellula bianca, come *Bignami* ha descritto e disegnato. Le cellule polinucleate (elementi a granulazioni neutrofile) si trovano

più di rado pigmentate che non i grossi leucociti mononucleati: i linfociti e i globuli bianchi eosinofili, non contengono mai pigmento o altri corpi. È stato inoltre osservato, che, nello svolgersi della funzione fagocitaria, modificazioni profonde si compiono non solo nei corpi inclusi nelle cellule bianche, ma anche negli stessi globuli bianchi includenti: queste modificazioni si studiano meglio nei fagociti raccolti nella milza, nel fegato e nel midollo osseo, che non in quelli, che si vedono circolanti nel sangue durante e dopo gli accessi febbrili. Il pigmento incluso in piccoli blocchi o in granuli si raccoglie in grosse masse informi: l'emoglobina dei globuli rossi amebiferi subisce le note trasformazioni sino a convertirsi in zolle rugginose: i parassiti in poco tempo scompaiono disgregandosi, mentre le spore incluse restano più a lungo riconoscibili. Quanto ai leucociti includenti, è stata osservata in essi una serie di alterazioni regressive, manifestantisi per alterazioni della struttura nucleare, le quali permettono di affermare, che questi elementi, per la maggior parte, compiuta la funzione fagocitaria e depositatisi nella milza, nel fegato e nel midollo osseo, degenerano e muoiono.

Nella milza e nel midollo osseo si trovano intanto leucociti con nuclei frammentati, ed elementi in cariocinesi, i quali non sono mai pigmentati, ed attestano l'esistenza di un attivo processo di riparazione. La funzione fagocitaria è dunque compiuta prevalentemente da una specie di leucociti spleno-midollari (leucociti grossi monucleati), i quali degenerano e muoiono in grande quantità, come hanno notato *Guarnieri* e *Bignami*, in conseguenza della funzione esercitata, mentre elementi giovani della stessa specie, moltiplicandosi attivamente nella milza e nel midollo, li sostituiscono. (1).

Malgrado questi fenomeni di moltiplicazione cellulare nella milza e nel midollo osseo, i globuli bianchi, nel maggior numero dei casi, subiscono una diminuzione relativa ed assoluta durante l'infezione malarica, come è noto per le ricerche di Kelsch e di Dionisi. Soltanto negli accessi perniciosi, secondo Kelsch, i globuli bianchi aumentano di numero, ma non costantemente, e ad ogni modo sempre per breve tempo. Nel periodo afebbrile, secondo Dionisi, i globuli bianchi seguono la sorte dei globuli rossi: ma talora fanno il cammino opposto, cioè subiscono una intensa ri-

---

(1) Uno studio completo sulla patologia dei globuli bianchi nella infezione malarica è stato letto recentemente dal Dott. *G. Bastianelli* all'Accad. Med. di Roma (seduta del 22 maggio 1892). I nostri risultati si accordano con quelli ottenuti dal Dott. Bastianelli.

luzione, mentre i globuli rossi tendono a riguadagnare la cifra normale. Tutti questi fatti ci portano alla conclusione, che nella infezione malarica non esiste una leucocitosi nel senso proprio della parola. L'ordinaria leucocitosi, quale si trova in molte malattie e sopra tutto nelle infezioni da piogeni, è caratterizzata dall'aumento numerico transitorio dei globuli bianchi nel sangue, e sopra tutto di quella specie di globuli bianchi, che ha nucleo polimorfo e protoplasma finamente granuloso dotato di molta mobilità (cellule neutrofile di Ehrlich o cellule a protoplasma granuloso di Max Schultze) (1). Ora non è inutile ripetere, che la malaria, per sè, non determina questa specie di leucocitosi, quale si trova pronunziatissima ad es. nelle malattie infiammatorie: e quando avviene di trovare nel sangue dei malarici un notevole aumento di globuli bianchi polinucleati neutrofili, si deve pensare ad un'altra infezione, la quale, associandosi alla malaria, abbia prodotto questa alterazione del sangue. Così, parecchie volte è occorso a noi, come al Dott. G. Bastianelli, di sospettare l'esistenza di una complicazione, ad es. una polmonite, una suppurazione, un'erisipela, soltanto per l'esame nel sangue, quando questo ci presentava, oltre le alterazioni proprie della malaria, anche questa leucocitosi. L'esame clinico ha in seguito confermato il nostro giudizio.

*
* *

Il Golgi (2) ha studiato il modo, come si svolgono ciclicamente i fenomeni della fagocitosi nella quartana e nella terzana, esponendo i suoi risultati in un lavoro completo, che noi avremo occasione di citare di nuovo: la legge formulata dal Golgi è la seguente: « Il fagocitismo è processo, che svolgesi periodicamente quale regolare funzione dei globuli bianchi, funzione, che si svolge con precisabili modalità in corrispondenza di determinate fasi del ciclo evolutivo dei parassiti malarici ed in determinato periodo di ciascun accesso febbrile. »

---

(1) Dott. H. Rieder - *Beitraege Zur Kenntniss der Leukocytose* - p. 29 e seg. — Leipzig. F. C. W. Vogel 1892.

(2) C. Golgi. *Il fagocitismo nell'infezione malarica.* Riforma Medica, maggio 1888. Nel lavoro del *Golgi* è esposta la storia delle questioni, che si rannodano a questo argomento (le osservazioni di *Laveran* di *Metschnikoff*, di *Marchiafava*, *Celli*, *Guarnieri*, ecc.), e ad esso rimandiamo chi volesse esserne informato.

Resta a studiare come si comporti il processo di fagocitosi nelle febbri malariche estive nei varii momenti dell'accesso febbrile, e se la successione dei fatti sia così regolare come nella quartana e nella terzana.

Se si ricordano i risultati delle autopsie di malarici, si dovrà dire, che la fagocitosi si compie in tutto il letto vasale, ma preferibilmente in alcuni visceri (milza, midollo osseo): per cui si dovranno considerare i reperti ottenuti, esaminando il sangue tolto dal dito, come episodi di un processo, che si compie preferibilmente nei vasi dei visceri interni, in modo che dal non trovare esempi di fagocitosi nel sangue del dito, non si può indurre con sicurezza, che non ve ne siano, nello stesso tempo, altrove.

Esaminando il sangue tolto dal dito nei varii momenti dell'accesso e nell'apiressia, si trova, che forme fagocitarie (sopra tutto globuli bianchi racchiudenti quei piccoli blocchi rotondi di pigmento, che si trovano al centro delle forme di scissione) si cominciano a vedere sul principio dell'accesso, e durante l'accesso vanno aumentando di numero, fino a divenir qualche volta numerosissimi verso la fine dell'attacco. Nei casi tipici di terzana estiva il massimo numero di globuli bianchi pigmentiferi si suol vedere in vicinanza della elevazione precritica.

Nel breve periodo di apiressia diminuiscono notevolmente o scompaiono (di rado), per mostrarsi di nuovo numerosi al principio della febbre. — La presenza di forme fagocitarie durante l'attacco si può quasi sempre constatare; anzi vi son casi di terzana estiva mite, nei quali alcune volte non si riesce a trovar parassiti nel sangue del dito, per brevi periodi di tempo, mentre la presenza di globuli bianchi pigmentati permette di far la diagnosi di malaria.

Questa funzione ciclica dei globuli bianchi, che si compie in corrispondenza degli attacchi febbrili, si può facilmente seguire nei casi di infezione di data recente; mentre all'esame del sangue non è manifesto il ciclo della funzione nei casi, nei quali la malattia dura da un tempo piuttosto lungo. In questi casi globuli bianchi pigmentati si trovano ad ogni esame, e può non esser possibile dire, quando aumentano o diminuiscono: la difficoltà del giudizio è accresciuta per la brevità dei periodi di apiressia. Che si trovino in questi casi fagociti nel sangue non solo durante e poco dopo l'attacco febbrile, ma anche per tutta l'apiressia, si può non difficilmente spiegare. È noto infatti, che negli organi dei morti di perniciosa si trovano numerosi globuli bianchi pigmentati, e in genere forme fagocitarie, le quali, cessata l'infezione acuta, abbandonano lentamente il letto vasale dei polmoni, dei reni, dell'intestino ecc.,

per raccogliersi nella milza, nel fegato e nel midollo delle ossa: ora l'esperienza dimostra, che questo detergersi del letto vasale si compie nel periodo di molte ore ed in alcuni casi di parecchi giorni: si comprende per ciò, come durante l'apiressia interposta tra due attacchi si debba continuare a vedere circolanti nel sangue forme fagocitarie, quando per la successione di varî attacchi febbrili un gran numero di queste hanno inquinato il sistema capillare dei varî visceri. E tanto più difficile sarà seguire l'andamento ciclico della funzione fagocitaria, quanto più grave e diffuso sarà stato questo inquinamento. Si comprende per le stesse ragioni, come nell'apiressia, che intercede tra una serie di febbri e la ricaduta, i globuli bianchi pigmentati si possano trovare nel sangue in scarso numero anche per più giorni (ad esempio 5-6 giorni), quando i parassiti sono completamente scomparsi. Si comprende anche, come la stessa cosa avvenga nelle infezioni gravi e nelle perniciose: in queste, anche dopo avvenuta la guarigione per lo spegnersi dell'infezione acuta, si possono vedere leucociti pigmentati nel sangue per 5, 6, 8 giorni: sono per lo più i grandi macrofagi pigmentati o globuliferi, con segni di degenerazione o di necrosi. Spesso si può vedere, come di mano in mano che le forme parassitarie endoglobulari per l'azione del rimedio specifico vanno diminuendo, aumentino di numero le forme fagocitarie, nei casi mortali, fino alla morte, anche quando i parassiti sono quasi del tutto scomparsi.

Quando la febbre guarisce per azione della chinina, i leucociti pigmentati si seguitano a vedere nel sangue per 1, 2, 3 giorni, e per un tempo maggiore, quando prima dell'azione del rimedio i parassiti ed anche le forme fagocitarie si trovavano nel sangue molto numerose. Alcune volte, anzi, dopo l'amministrazione della chinina, aumentano notevolmente di numero i leucociti pigmentati e globuliferi, e questo aumento può esser così notevole da esser possibile giudicarne all'esame dei comuni preparati di sangue, senza contare con uno dei noti metodi di numerazione. Il fatto, come abbiam già notato, suole esser più manifesto nelle perniciose, e, ciò che è degno di nota, non solo nelle perniciose, che volgono a guarigione, ma anche nei casi mortali.

Nei casi in fine, nei quali, malgrado l'azione della chinina, la febbre continua, continuando il ciclo di vita di una parte dei parassiti, i globuli bianchi pigmentati si seguitano a vedere anche per parecchi giorni (4, 5, 6 giorni e più) e diminuiscono progressivamente in modo quasi parallelo col diminuire del reperto parassitario. Nei casi di guarigione spontanea, esaminando attenta-

mente il sangue da questo punto di vista, non abbiamo ottenuto risultati costanti: in alcuni casi, mentre gli attacchi si attenuavano fino a cessare del tutto, ci è parso di vedere un aumento delle forme fagocitarie, rispetto alla quantità osservata nei giorni antecedenti a quelli, in cui l'infezione tendeva a spegnersi: in altri casi invece, di mano in mano che scompaiono i parassiti, pare che diminuisca il numero dei globuli bianchi pigmentiferi.

Come già è stato notato da *Bignani* e *Bastianelli*, quando, cessata la febbre, persistono nel sangue i corpi della fase semilunare, si seguitano a vedere ad intervalli nel sangue globuli bianchi pigmentati, fino a che dura la presenza di quelle (per 12-13 giorni circa).

***

Lo svolgersi della funzione fagocitica nella quartana e nella terzana, è stato seguito da *Golgi*, le cui osservazioni noi possiamo confermare.

Ecco come lo stesso *Golgi* riassume le proprie osservazioni (1): « Nel sangue circolante invano si cercherebbero manifestazioni di fagocitismo rispetto a parassiti malarici, allorquando questi si trovano nel loro stadio endoglobulare e anche quando trovansi nelle fasi, che precedono la perfetta maturazione; viceversa abbastanza facilmente si possono sorprendere i fatti di fagocitismo, quando i parassiti, arrivati a maturazione, stanno per segmentarsi, od è già avvenuta la segmentazione. Essi cominciano con l'insorgere dell'accesso, appariscono più spiccati 3-4 ore da tale insorgenza, terminano alcune ore dopo la fine dell'accesso, sebbene anche di poi si verifichino fatti, che rappresentano il seguito del processo. I fatti, nel loro insieme, si svolgono in un periodo di 6-8 12 ore... » Nel periodo di sviluppo dell'accesso, l'autore descrive nel sangue globuli bianchi contenenti forme in via di segmentazione o già disgregate, o masse isolate di pigmento. In seguito, si trovano nel sangue globuli bianchi contenenti le stesse forme malariche in stato di disgregazione sempre più avanzata, fino a che si riducono allo stato di finissime granulazioni di pigmento. Dopo 10-12 ore, *compiuta la distruzione dei materiali inglobati*, le forme fagocitarie spariscono, per ripresentarsi poi, destinate a subire identica evoluzione, col successivo accesso.

---

(1) C. Golgi. — *Azione della chinina sui parassiti malarici* - Atti, Istituto Lombardo, V. 25, fasc 5°, p. 357.

***

Se si paragonano questi fatti con quelli, che si osservano nelle febbri gravi, si trovano alcune differenze, che sarà utile ricordare. Innanzi tutto abbiamo già notato, che nelle febbri gravi si trovano spesso cellule globulifere e, sopratutto, grossi leucociti contenenti globuli rossi ottonati plasmodiofori: i globuli rossi inclusi possono essere invece del tutto scolorati o presentare un aspetto molto vicino al normale: possono contenere giovani plasmodi senza pigmento discoidi, o forme pigmentate, o corpicciuoli con pigmento centrale in scissione, o corpi appartenenti al gruppo delle forme semilunari. *Dunque nelle febbri gravi il processo di fagocitosi si svolge anche « quando i parassiti sono nel loro stadio endoglobulare, e quando si trovano nelle fasi, che precedono la maturazione ».* Abbiamo già notato, parlando delle febbri perniciose, che i parassiti delle febbri estivo-autunnali sono non soltanto più virulenti, ossia capaci di maggior attività proliferativa, di quelli delle febbri primaverili, ma anche più tossici: questa maggiore tossicità si manifesta, in parte, per la rapidità dell'alterazione, che l'ameba, nel corso del suo accrescimento, produce nel globulo rosso; il quale viene modificato nelle sue proprietà chimiche e fisiche, nell'aspetto, nel colorito, nell'elasticità, ecc. È più che verosimile, che queste profonde modificazioni spieghino l'inclusione nelle cellule bianche di globuli rossi amebiferi anche molto prima della scissione, anche quando della sostanza del globulo invaso resta ancora superstite buona parte. L'inclusione in cellule bianche di globuli rossi amebiferi di aspetto, in apparenza, normale, fa pensare, che l'alterazione tossica del globulo sia già pronunziata, anche prima che si manifesti per modificazioni visibili di colorito, di forma, ecc. Questi fatti, come abbiamo detto, non si osservano nel corrispondente stadio di sviluppo delle amebe terzanarie e quartanarie.

Se ora si ricorda tutta la serie dei fatti esposti, ci pare che si possa riassumere e formulare nella legge seguente: « *la funzione fagocitaria dei globuli bianchi nelle febbri estivo-autunnali si compie sovra i parassiti e le massoline o i granuli di pigmento, che, divenuti estraglobulari, si versano liberi nel plasma, e sopr quei globuli rossi nei quali l'ameba ha determinato profonde alterazioni regressive* ». In fatti, verso l'inizio dell'attacco, colla sporulazione coincide la liberazione di una grande quantità di blocchi d pigmento e d'altra parte la morte di un gran numero di forme adulte, racchiuse in globuli rossi ottonati, le quali non giungono a matu-

fazione. In questo periodo comincia attivamente la fagocitosi (globuli bianchi pigmentati, globuliferi, plasmodiofori): procede durante l'attacco e raggiunge il massimo durante l'elevazione precritica, ossia quando scompaiono del tutto dal sangue le forme adulte libere o racchiuse in globuli rossi ottonati, le sporulazioni ecc.

Si è ricordato in principio di questo capitolo, che la funzione fagocitaria viene esercitata anche dalle cellule endoteliali, come si riconosce non solo per l'esame degli organi (fegato, cervello) nei casi di perniciosa, ma anche per il ritrovarsi nel sangue del dito, nei casi di grave infezione, cellule endoteliali contenenti pigmento, parassiti, e globuli rossi plasmodiofori, come già notarono *Marchiafava* e *Celli* (1).

Ora quale è l'importanza di questo processo nella difesa dell'organismo contro l'infezione? È evidente, che per la risoluzione di questo quesito avrebbe una grande importanza il possedere nozioni esatte intorno al modo come si compie la guarigione spontanea: la qual cosa, ancora, non è. Che nella guarigione spontanea delle febbri la fagocitosi sia più attiva, non si può affermare, perchè su questo le osservazioni, come già abbiamo notato, sono contradittorie. In secondo luogo non è sicuro, che i fagociti distruggano le spore incluse, le quali rappresentano verosimilmente le sole forme capaci di sviluppo, che vengano ingoiate dai globuli bianchi. Se le spore incluse venissero tutte distrutte, come si spiegherebbe la recidiva, che, nelle febbri estive, è quasi la regola? D'altra parte la determinazione obbiettiva della sorte, che spetta alle spore incluse, non è, per ora, possibile.

Per la produzione della guarigione spontanea non dobbiamo dimenticare l'importanza, che può avere la morte dei parassiti malarici, e specialmente delle forme adulte, divenute libere nel plasma. Da varî ricercatori sono stati descritti processi degenerativi, che si svolgono nei grossi corpi pigmentati così nella quartana e nella terzana come nelle febbri estive (*Celli*, *Antolisei* ecc). Nelle febbri estive tali alterazioni degenerative si vedono non solo nei corpi appartenenti al gruppo delle forme semilunari, ma anche nei corpicciuoli con pigmento centrale, che normalmente si scindono in sporule: noi abbiamo visto in questi ultimi, come nei grossi corpi pigmentati terzanari, un processo di vacuolizzazione e di disgrega-

(1) È noto, che la proprietà fagocitaria delle cellule endoteliali, si manifesta in altre malattie d'infezione, ed è ritenuta di grande importanza nella questione della Flogosi da *Metchnikoff*. (*Leçon sur la Pathologie comparée de l'Inflammation*, — 1892, 9me Leçon).

zione in sferule ialine, che rapidamente si alterano. Solo i corpi scissi in spore divenuti liberi nel plasma non mostrano alterazioni visibili all'esame microscopico, mentre abbiamo ragioni per ritenere, che tutte le forme in altra fase di vita, scomparso l'involucro protettivo del globulo rosso, muoiano più o meno rapidamente, per un'azione nociva, che si esercita su di esse dai componenti del plasma. A questa ipotesi ci conducono anche le recenti esperienze di *Faggioli*. (1).

Ora a questi fatti non si può negare importanza nella guarigione spontanea, sebbene, anche in questo caso, la risoluzione obbiettiva della questione non sia, per ora, possibile.

In secondo luogo, quale è l'importanza della fagocitosi nella guarigione prodotta dalla chinina? Molte volte noi abbiamo veduto i fenomeni di fagocitosi aumentare notevolmente dopo l'amministrazione dei sali di chinina: ma questo fatto non ci pare dovuto ad un aumento della energia fagocitica prodotto dalla chinina, ma all'aumento di forme necrotiche e di pigmento libero, che si versa nel sangue in seguito all'azione diretta della chinina sui parassiti: i fagociti trasportano via i cadaveri, che inquinano il sangue. Ciò che l'osservazione obbiettiva permette di affermare è, che i sali di chinina non impediscono l'azione fagocitica dei globuli bianchi; nè modificano la loro mobilità, per quanto si può giudicare dall'esame microscopico. Del resto, che la mobilità dei leucociti persista, malgrado l'azione della chinina, nel sistema vasale dell'animale vivente è stato dimostrato nella rana da *Disselhorst* (2) e da altri. La persistenza della mobilità e di altre proprietà biologiche dei leucociti permette, che seguiti a compiersi la funzione fagocitica: ma tutte le ricerche, che abbiamo riferite, concorrono a stabilire, che la guarigione delle febbri pei sali di chinina è dovuta all'azione esercitata da questi sui processi nutritivi delle amebe.

Se i fatti stanno così, come li abbiamo esposti, se cioè la fagocitosi non si esercita che sulle forme racchiuse in globuli rossi

(1) Il dott. *F. Faggioli* (*Arch. Italiens de Biologie* T. XVI. Fasc. II-III, 1891) nel laboratorio di farmacologia sperimentale di Genova ha studiato l'azione deleteria del sangue sui protisti, giungendo a queste conclusioni: che il sangue in tutta la serie animale è dotato di azione deleteria sul protoplasma degli esseri unicellulari inferiori: che quest'azione è dovuta alla presenza dei sali, e sopratutto del NaCl, e può essere considerata come un mezzo di protezione della specie: che per una specie data, non si ha una costanza assoluta del potere deleterio, nei suoi rappresentanti, ma si possono notare dei casi di oscillazioni, in meno, fino a dei valori negativi.

(2) *Virchow's Arch.*, T. CXIII, p. 108 — 1888.

profondamente alterati o sulle forme libere, le quali verosimilmente muoiono per un'azione deleteria del plasma, se non è sufficiente a distruggere le spore, si dovrebbe conchiudere, che il risultato più importante del processo fagocitario fosse quello di detergere il letto vasale, asportando i cadaveri e le scorie depositatevi durante l'infezione acuta: la qual cosa, senza dubbio, non è che una parte delle funzioni di difesa, per cui la guarigione si compie. I globuli bianchi, secondo questo concetto, sarebbero sopra tutto *spodofori* e *spodofagi*.

Nella quartana e nella terzana, la fagocitosi ha, secondo *Golgi*, molta importanza nel decorso dell'infezione: infatti i globuli bianchi, in corrispondenza di ciascun accesso, distruggono non soltanto i prodotti di regressione dei parassiti, ma anche una certa quantità di parassiti medesimi. Se così non fosse, e tutti i parassiti completassero invariabilmente il loro ciclo « ogni febbre intermittente malarica, secondo l'A. citato, dovrebbe di regola costante aggravarsi, sì da trasformarsi in perniciosa. » La qual cosa, come tutti sanno, non è. Ora noi, per le nostre osservazioni, non possiamo dare alla fagocitosi tale importanza: non possiamo ammettere cioè, che solo pei processi di fagocitosi sia impedito l'aggravamento di ogni febbre, e l'insorgere della perniciosità nelle nostre febbri primaverili.

Dacchè si conoscono i parassiti della terzana e della quartana, *non si ha esempio di perniciosa data da questi; nessuna autopsia di terzana o quartana perniciosa è stata mai fatta.* La qual cosa ci porta a ricercare la ragione di questo fatto costante nelle proprietà biologiche di questo gruppo parassitario, e non nelle funzioni di difesa e di reazione individuali, di cui tutti conoscono la grande variabilità. *Le perniciose,* come noi abbiamo descritto, *sono date da un gruppo speciale di parassiti, e la perniciosità, svolgentesi, malgrado lo spiegarsi delle funzioni fagocitiche, in modo molto più attivo, che non nelle febbri di primavera, è dovuta, sopra tutto, alle speciali proprietà di virulenza e di tossicità dei parassiti di questo gruppo.*

SPIEGAZIONE DELLE FIGURE

Tavola I.

Fig. 1-14, ameba della quartana — (Fig. 1-9 sviluppo progressivo endoglobulare dell'ameba quartanaria — Fig. 10-11, forme di scissione endo globulari — Fig. 12, sporulazione libera — Fig. 13-14, forme pigmentate libere degenerative).

Fig. 15-33, ameba della terzana — (Fig. 15-24, sviluppo progressivo endoglobulare dell'ameba terzanaria — Fig. 25-27, forme di scissione endoglobulari — Fig. 28 30, sporulazioni libere — Fig. 31-33, forme pigmentate libere degenerative).

Fig. 34-55, ameba della quotidiana — (Fig. 34-50, sviluppo eudoglobulare dell'ameba quotidiana — Fig. 42-48, e 49, amebe in globuli rossi raggrinzati color ottone — Fig. 51-55, forme endoglobulari di sporulazione).

N.B. — Tutte le figure di questa tavola, come quelle della tavola seguente, sono disegnate a fresco: soltanto le fig. 50 a 55 sono prese da un preparato di midollo osseo di un caso di quotidiana perniciosa: il midollo è disseccato alla Ehrlich su vetrino coprioggetti e colorato col turchino di metilene.

Tavola II.

Fig. 1-45, ameba della terzana estivo-autunnale — (Fig. 1-9, amebe giovani non pigmentate — Fig. 10-32, amebe in via di sviluppo pigmentate sul margine — Fig. 33-42, amebe prossime a moltiplicarsi, nelle quali il pigmento si è raccolto al centro — Fig. 43-45, forme di sporulazione — Nelle fig. 8-9 e 30 a 42 sono rappresentate le varie alterazioni di colorito e di forma del globulo rosso invaso).

Fig. 46-67, varie forme appartenenti al gruppo dei corpi semilunari — (Fig. 46-56, forme fusate, ovoidi e rotonde endoglobulari — Fig. 57-60, le stesse forme libere — Fig. 61-62, corpi semilunari propriamente detti — Fig. 66, vacuolizzazione di una forma semilunare libera — Fig. 67, flagellato).

Fig. 68-69, accumuli di spore libere intorno a blocchi di pigmento nei capillari cerebrali di un caso di perniciosa comatosa.

Tavola III.

1.° Quodidiana estivo-autunnale.
2.° Quotidiana irregolare (V. nel testo Oss. 2).
3.° Quotidiana irregolare (V. Oss. 1).
4.° Quotidiana irregolare (V. Oss. 3).
5.° Terzana estivo-autunnale (V. Oss. 4).
6.° Idem (V. Oss 7).
7.° Attacco terzanario, a cui segue un attacco modificato per azione della chinina (V. Oss. 6).
8.° Terzana estivo-autunnale con notevole elevazione precritica (V. Oss. 5).
9.° Terzana estivo-autunnale (V. Oss. 10).
10.° Idem, attacco prolungato (V. Oss. 14).
11.° Terzana estivo-autunnale (V. Oss. 9).
12.° Idem (febbre subcontinua divenuta intermittente dopo l'azione della chinina — V. Oss. 26).
13.° Idem (febbre subcontinua — V. Oss. 25).
14.° Terzana estivo-autunnale con ricaduta (V. Oss. 8) (1).

Tavola IV.

15.° Perniciosa comatosa (V. Oss. 27).
16.° Idem (V. Oss. 22).
17.° Idem (attacchi quotidiani — V. Oss. 23).
18.° Idem (febbre postmalarica — (V. Oss. 28).
19.° Infezione mista estiva e quartanaria (V. Oss. 11).
20.° Iufezione estiva e terzanaria (V. Oss. 12).
21.° Terzana primaverile.
22.° Quotidiana di origine quartanaria.

---

(1) Nella tavola III la frase « quotidiana o terzana estiva » è adoperata qualche volta in luogo di « quotidiana o terzaua estivo-autunnale ».

Abbreviazioni usate nelle Tavole III e IV.

Pl. s. p. — Plasmodi senza pigmento (forme giovani).

Pl. gr. — Plasmodi con granuli di pigmento alla periferia (forme in via di sviluppo).

Pl. gr. ott. — Plasmodi con granuli di pigmento in globuli rossi color ottone.

Pl. bl. oppure *bl.* senz'altro. — Plasmodi con piccolo blocco di pigmento al centro (forme prossime a moltiplicarsi).

Spor. — Forme di sporulazione.

Pl. q 1/2, 2/3 .... — Plasmodi quartanari grandi 1/2, 2/3 ecc. del globulo rosso.

Pl. q. spor. — Plasmodi quartanari in sporulazione.

Pl. terz. — Plasmodi terzanari.

C. sem. — Corpi semilunari.

Gl. b. p. — Globuli bianchi pigmentati.

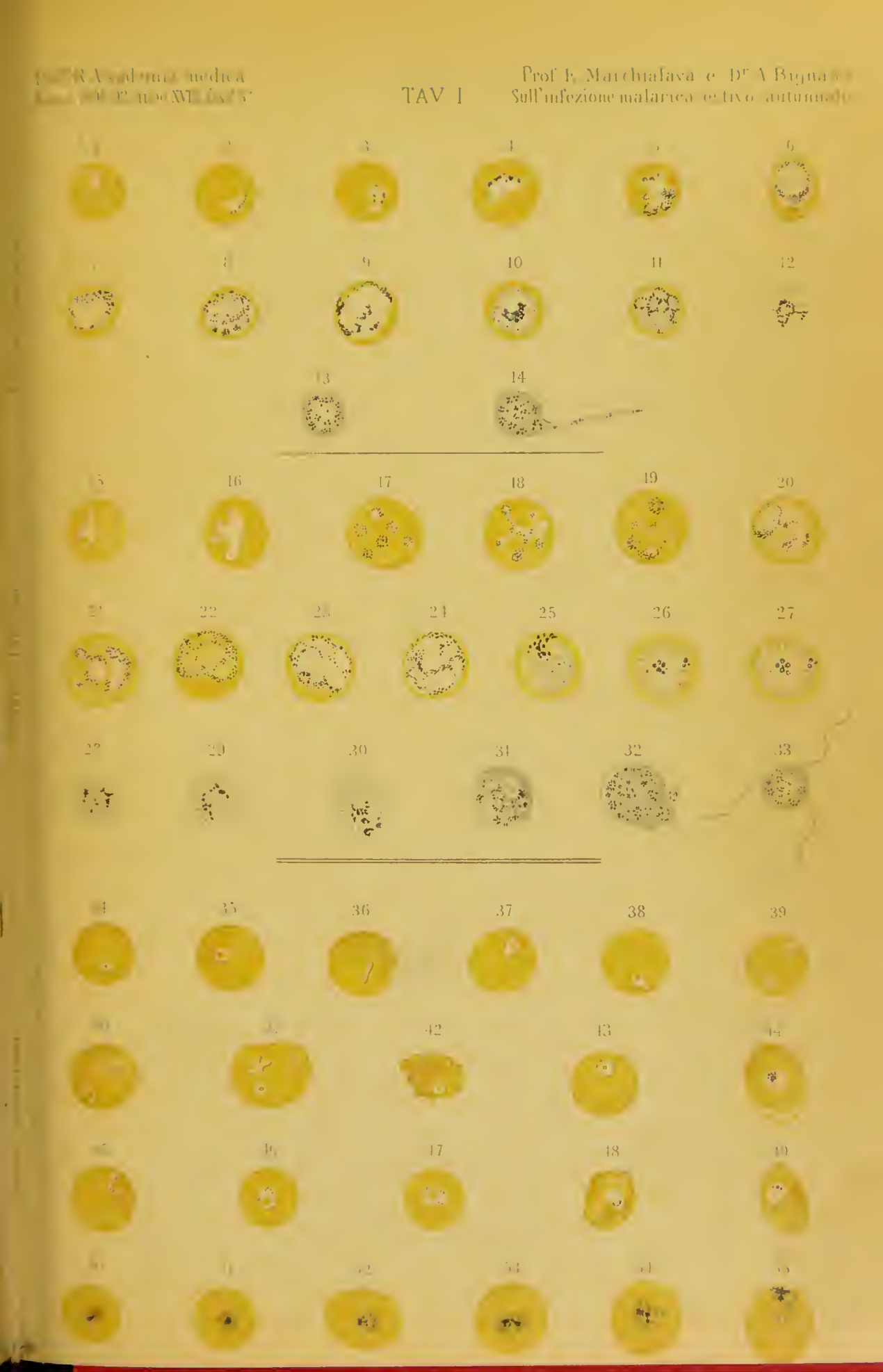
R. n. — Reperto negativo.

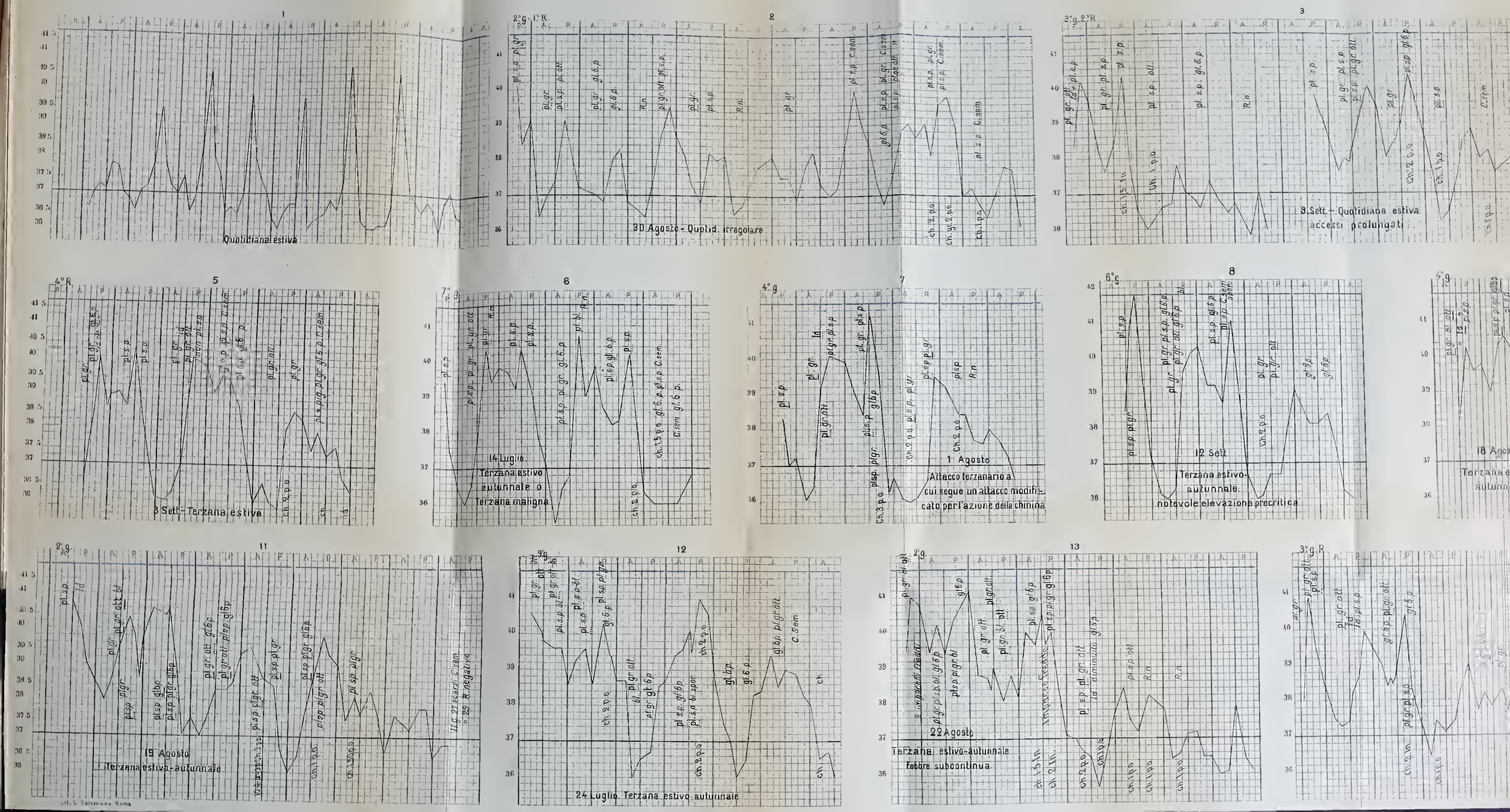
Ch. — Chinina.

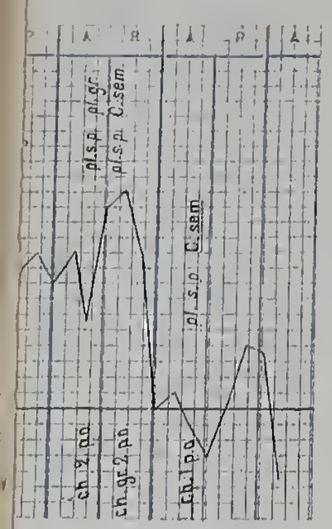
In. oppure *I.* — Iniezione ipodermica.

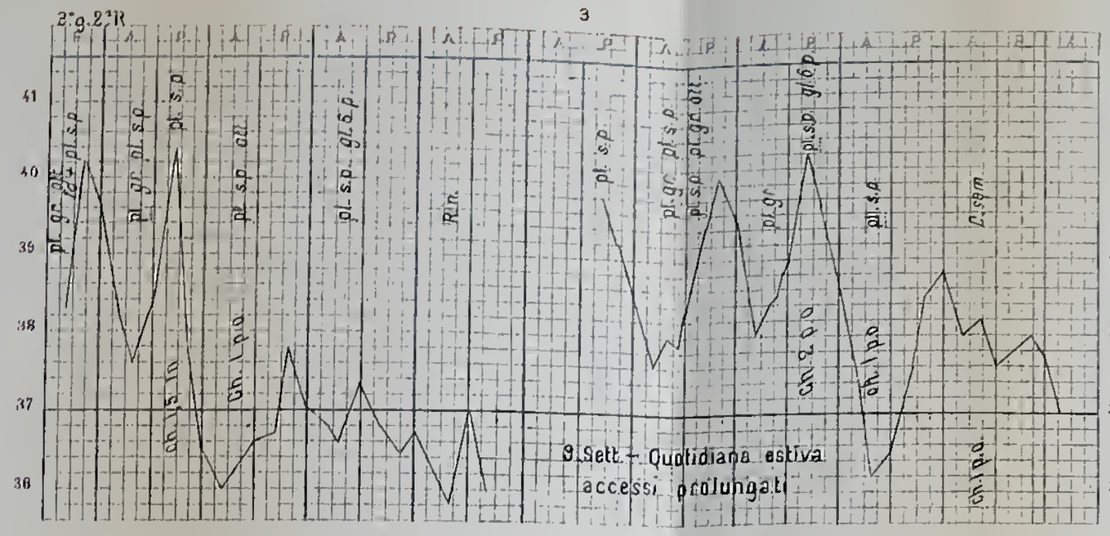
P. o. — per *os.*

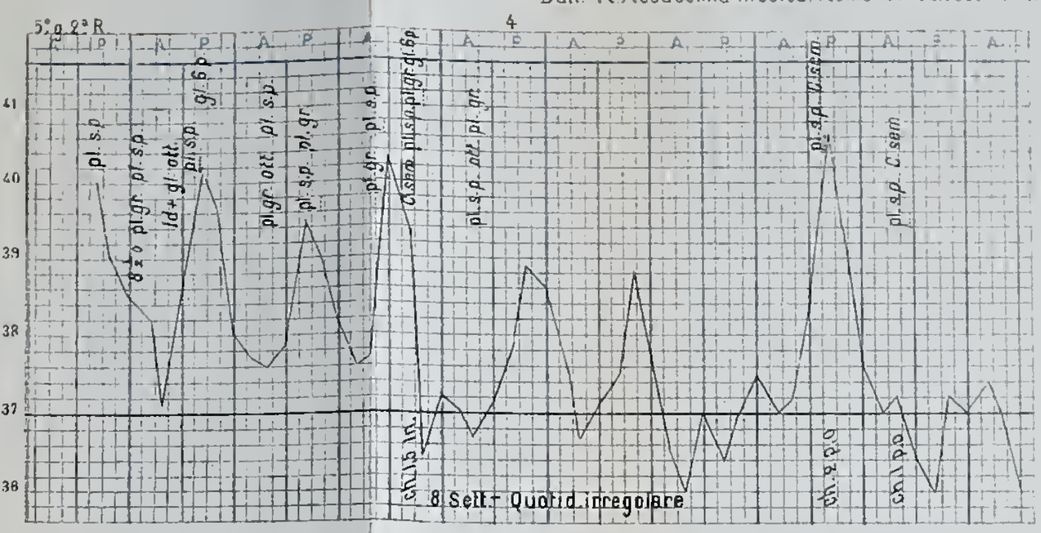
Il reperto parassitario è sottosegnato o scritto in varia guisa a seconda della quantità relativa delle forme. Così una lineetta nera indica quantità discreta di parassiti, una lineetta interrotta (punteggiata) quantità piuttosto scarsa; il reperto scritto in carattere corsivo senza alcun segno convenzionale, indica quantità molto scarsa di parassiti: il reperto scritto con carattere tondo e in nessun modo sottosegnato, indica invece reperto molto abbondante o abbondantissimo.

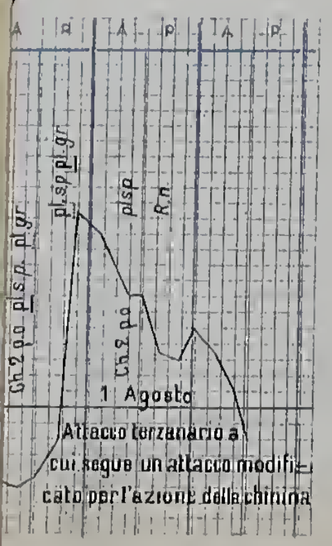

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55

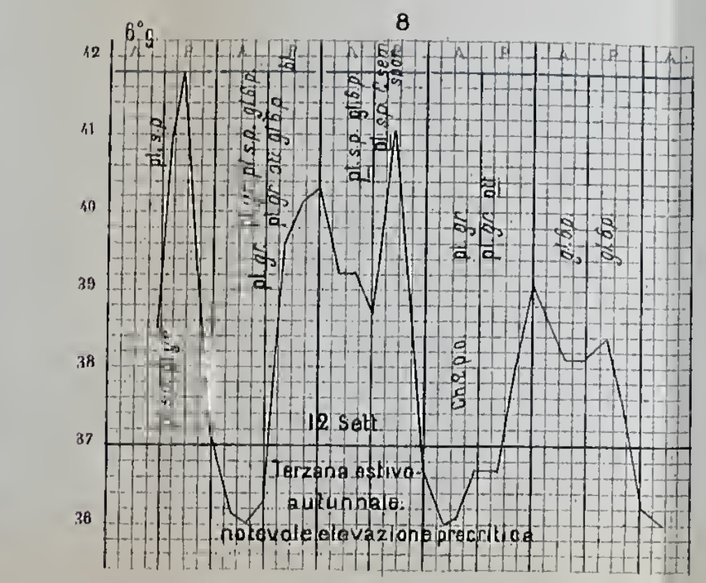

1
Quotidiana estiva
2
30 Agosto - Quotid. irregolare
3
8 Sett - Quotidiana estiva
accessi prolungati
5
8 Sett - Terzana estiva
6
14 Luglio
Terzana estivo
autunnale o
Terzana maligna
7
1 Agosto
Attacco terzanario a
cui segue un attacco modificato per l'azione della chinina
8
12 Sett
Terzana estivo-
autunnale.
notevole elevazione precritica
11
19 Agosto
Terzana estivo-autunnale
12
24 Luglio. Terzana estivo-autunnale
13
22 Agosto
Terzana estivo-autunnale
Febbre subcontinua

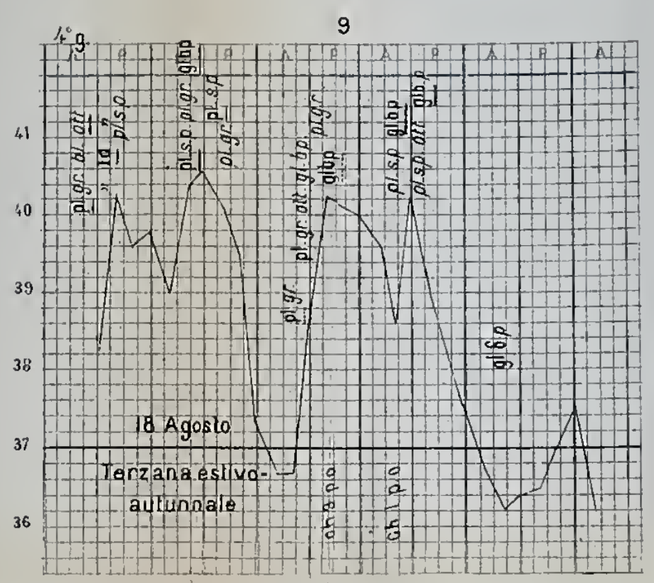


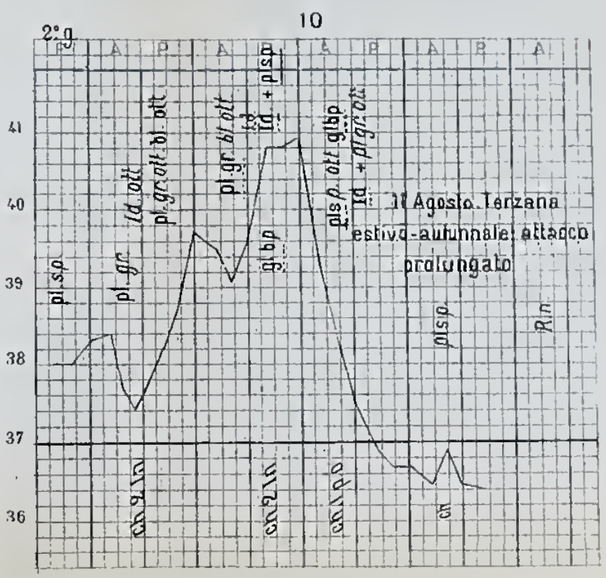

3
2.° g. 2.° R
9 Sett. – Quotidiana estiva
accessi prolungati

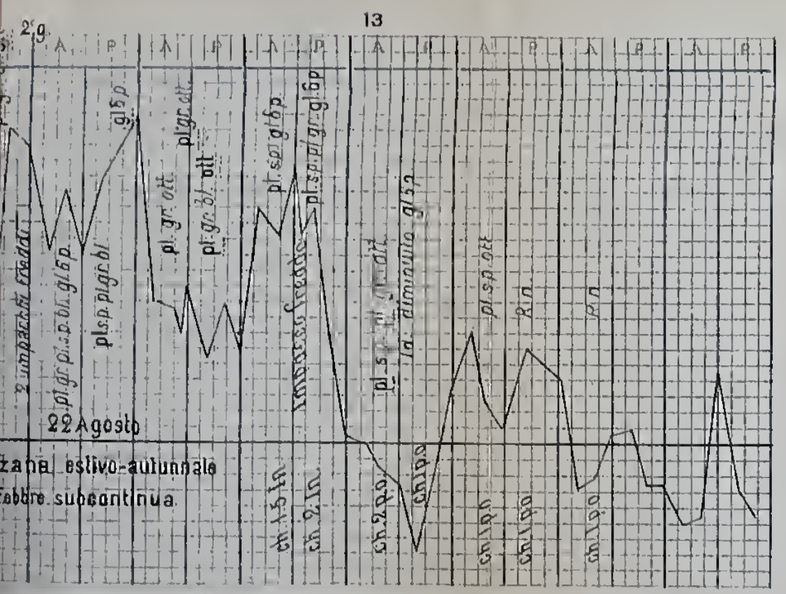

4
5.° g. 2.° R
8 Sett. – Quotid. irregolare

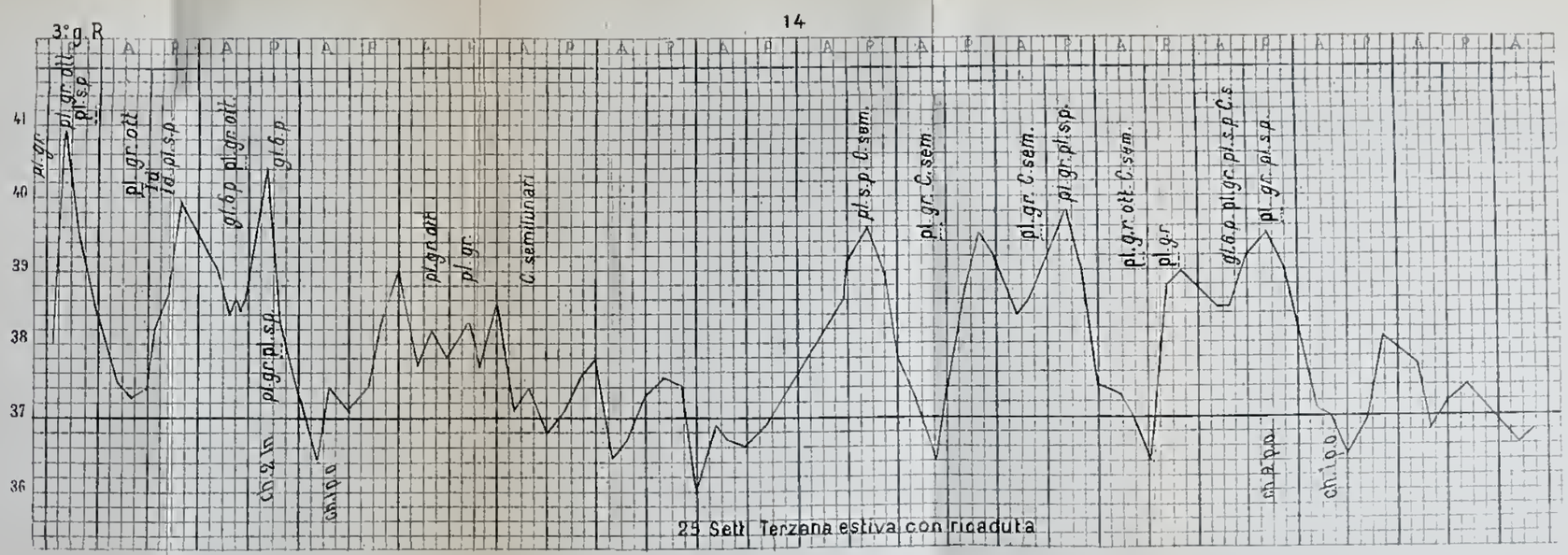

1 Agosto
Attacco terzanario a
cui segue un attacco modifi-
cato per l'azione della chinina


8
6.° g.
12 Sett.
Terzana estivo-
autunnale.
notevole elevazione precritica


9
4.° g.
18 Agosto
Terzana estivo-
autunnale


10
2.° g.
11 Agosto. Terzana
estivo-autunnale: attacco
prolungato


13
2.° g.
22 Agosto
zana estivo-autunnale
febbre subcontinua


14
3.° g. R
25 Sett. Terzana estiva con ricaduta

15

9 Agosto
Perniciosa comatosa

16

11 Agosto
Perniciosa comatosa

17

6 Agosto.
Perniciosa comatosa
Accessi quotidiani
Guarigione

8

6 Settembre – Perniciosa comatosa. Febbre postmalarica 21 Sett.

19

18 Settembre
Infezione malarica mista: estivo autunnale e quartanaria

20

22 Settembre
Infezione malarica mista: estivo autunnale e terzanaria

21

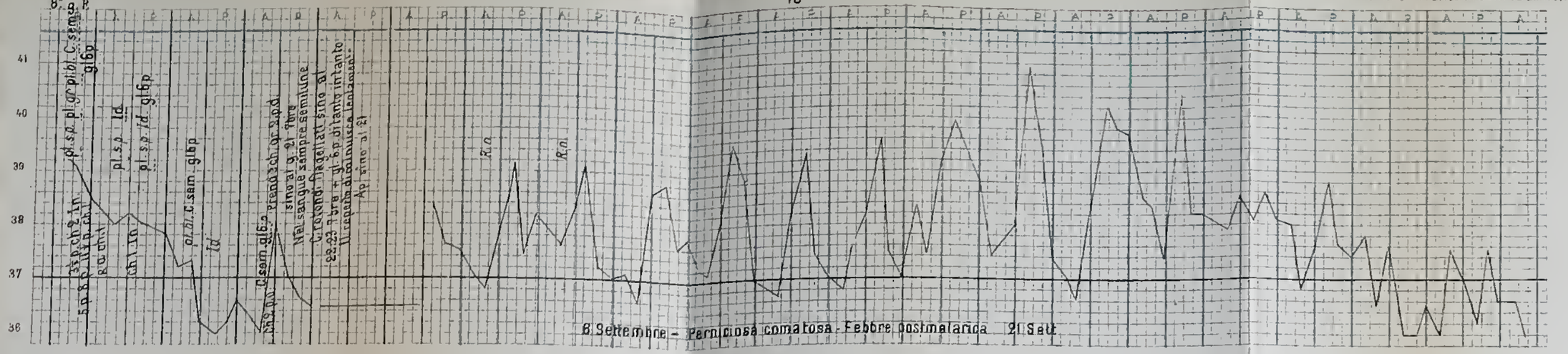
Terzana primaverile

22

Quotidiana d'origine quar

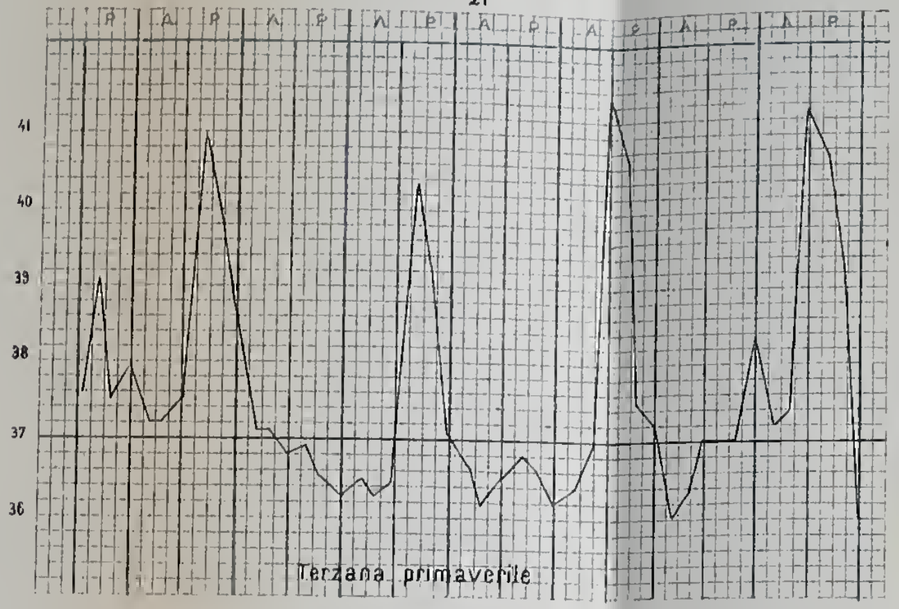
Lit. L. Salomone Roma

18



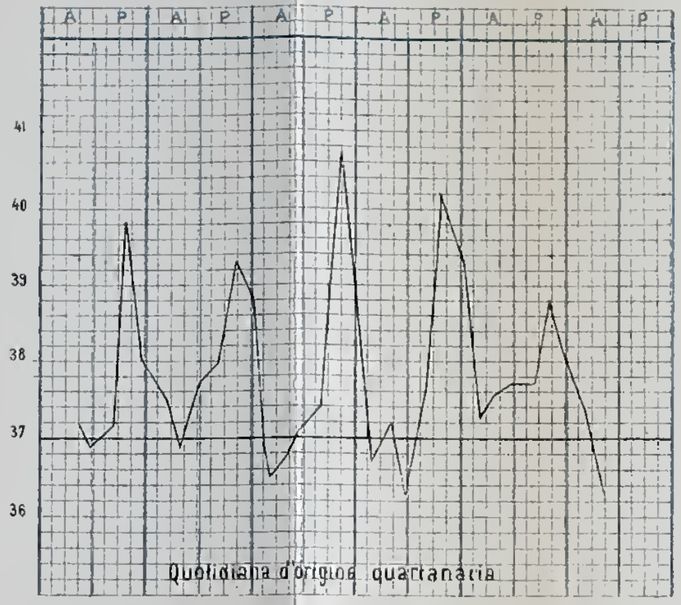
8 Settembre – Perniciosa comatosa - Febbre postmalarica 21 Sett.

21



Terzana primaverile

22



Quotidiana d'origine quartanaria

Wellcome Library
for the History
and Understanding
of Medicine

Riley Dunn & Wilson Ltd